

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin

im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. Dr.sc.h.c. Dr.med.vet.hc. Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. Krefß

WAS LEISTET DIE KBR AUF HERPES SIMPLEX
BEI DER DIAGNOSE EINER HERPESINFEKTION?

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ursel Rühl geb. Krock

aus Zehdenick

1960

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität

Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Dr. sc.h.c. Dr. med.vet.hc.

Dr. med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

WAS LEISTET DIE KBR AUF HERPES SIMPLEX
BEI DER DIAGNOSE EINER HERPESINFEKTION ?

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ursel R ü h l , geb. Krock

aus Zehdenick

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r
Referent: Priv.Doiz.Dr.med. Meta A l e x a n d e r
Korreferent: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18.3.1968

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	S. 1
B. Literaturübersicht	S. 3
1. Geschichtliches	S. 3
2. Primärinfektionen	S. 7
3. Rezidivierender Herpes simplex	S. 14
4. Laboratoriumsdiagnostik	S. 16
C. Eigene Untersuchungen	S. 23
1. Antigenherstellung und Komplement- bindungsreaktion	S. 23
2. Anteil der Seren mit positiver Reaktion	S. 25
3. Patienten mit Herpes-Anamnese	S. 27
4. Titer-Verlaufskontrollen	S. 28
5. Krankengeschichten von Patienten mit erhöhtem Titer	S. 32
D. Schlußfolgerungen	S. 42
E. Zusammenfassung	S. 45
F. Literatur	S. 47

WAS LEISTET DIE KOMPLEMENTBINDUNGSREAKTION AUF HERPES SIMPLEX BEI DER DIAGNOSE EINER HERPESINFEKTION?

A. E I N L E I T U N G :

Das Herpes-Virus vermag beim Menschen eine Reihe leichter und schwererer Erkrankungen hervorzurufen. In der letzten Zeit setzt sich immer mehr die Auffassung durch, daß verschiedene, bisher ungeklärte Krankheiten, vor allem solche, die das Zentralnervensystem betreffen, herpetischer Genese seien. Deshalb wurde intensiv daran gearbeitet, genaue und leicht und schnell durchführbare Nachweismethoden für eine Erkrankung durch das Herpes-simplex-Virus zu finden. Die zur Zeit schnellste und wirtschaftlichste Methode ist die Komplementbindungsreaktion. Inwieweit ihre Aussagen zur endgültigen Diagnosestellung herangezogen werden können, soll in dieser Arbeit geprüft werden. -

Den Anlaß zu dieser Untersuchung gab der Fall eines Patienten mit Polyradiculoneuritis, hervorgerufen durch eine Herpes-Superinfektion beim Zustand einer Vaccina inoculata.

Fall I: Der 33 jährige Patient W.K. befand sich vom 3.4.63 bis zum 18.6.63 in stationärer Behandlung.

Am 10.12.62 war der Patient gegen Pocken schutzgeimpft worden, da er eine Reise nach Tunesien plante. Bei Beginn der Reise am 17.12. waren die Impfpocken bereits aufgegangen. - Im Verlauf seiner Reise badete der Patient häufig. Am 7.1.63 trat eine Pustel an der rechten Wade außen auf. In den nächsten Tagen wurde das Auftreten weiterer gleicher Pusteln an verschiedenen Körperstellen beobachtet. Die alten Pusteln heilten narbig ab. -

Am 13.3.63 trat Kribbeln und Taubheitsgefühl in Fingern und Fußspitzen ein, am 21.3. muskuläre

Schwäche in den Beinen. Der Patient war zum Gehen, Stehen und Treppensteigen zu schwach, fiel mehrmals hin. Am 30.3. bemerkte er Sehstörungen, außerdem bestanden Schläfenkopfschmerzen, Schmerzen in der Kaumuskulatur und wechselseitig in beiden Thoraxhälften. - Am 4.3.63 erfolgte die Einweisung auf die Infektionsabteilung des Krankenhauses Westend.

Bei der Aufnahme befand sich der Patient in gutem Allgemeinzustand. Am Stamm fanden sich mehrere verschorfte Pusteln, die von einem roten Hof umgeben waren, und alte abgeheilte Pockennarben. An den Augen wurde eine Abducens- und Trachlearisparese links festgestellt. An beiden unteren Extremitäten bestanden Paresen; ASR und PSR fehlten. Sensibilitätsstörungen waren nicht vorhanden. Der Finger-Nase-Versuch war unsicher, die Koordination leicht gestört. Geschmacks- und Geruchsstörungen lagen nicht vor.

Im Verlauf zeigte sich keine erhöhte Temperatur; die BSG war bei der Aufnahme 6/15 mm nach Westergren. Harnbefund und Blutbild waren unauffällig.

Die Lumbalpunktion ergab am 5.4.63 eine normale Zellzahl, stark erhöhtes Gesamt-Eiweiß und etwas erniedrigte Chloride.

Das Ergebnis der KBR auf Herpes simplex stieg von negativen Werten auf 1:20 +++.

Die Untersuchung des Inhalts der noch bestehenden Pusteln ergab keine Quaderviren. Bei Verimpfung des Liquors auf Chorioallantoismembran fanden sich jedoch kleinste herdförmige Veränderungen, wie sie für das Herpes-simplex-Virus charakteristisch sind. Von den Herden der ersten Passage wurden Präparate angefertigt, die elektronenmikroskopisch untersucht wurden: es fanden sich Rundviren von der Größe der Herpes Viren.

Alle anderen serologischen Untersuchungen ergaben kein positives Ergebnis. Der Verlauf der KBR auf Herpes war: am 17.5.: 1:10 ++; 21.5.: 1:5 +++; 12.6.: negativ. Bei der Kontrolluntersuchung zwei Jahre später war die KBR eben-

falls negativ.

Die Fragen, die bei dieser Diagnosestellung auftauchten, vor allem hinsichtlich des niedrigen Titters, sollen in dieser Arbeit untersucht werden.

B. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

1. Geschichtliches:

Als erster erkannte VIDAL 1873 den infektiösen Charakter der Herpesbläschen. Er verimpfte dem Herpes-Patienten sein Bläschenmaterial unter die Haut und erzeugte dort die gleichen Läsionen. 1913 gelang es GRÜTER, beim Kaninchen experimentell eine typische Keratokonjunktivitis herpetica hervorzurufen, indem er Bläschenmaterial auf die Cornea übertrug. Diese Experimente wurden erst 1919 durch LÖWENSTEIN veröffentlicht, bestätigt und weitergeführt. LÖWENSTEIN deckte bei seinen Studien schon mehrere Charakteristika des Herpes-Virus auf, u.a. die Übertragbarkeit von Tier zu Tier, die Erhaltung der Infektiosität in starker Verdünnung und nach mehreren Tierpassagen, eine gewisse, aber schwache Widerstandskraft gegen Hitze, die typischen verzweigten Läsionen, die es bei der Keratokonjunktivitis erzeugt und anderes mehr. - Bis zu dieser Zeit hatte Herpes lediglich als ein Symptom bei bestimmten Krankheiten gegolten; nur die Febris herpetica, bei der die Bläschenbildung im Vordergrund steht, galt als eigenständige Krankheit. -

1920 beobachtete DOERR, daß sich bei einigen Kaninchen mit experimenteller Herpes-Konjunktivitis eine Encephalitis ausbildete. Diese Entdeckung fand allgemein große Beachtung, zumal man hoffte, damit den Erreger der Encephalitis lethargica seu epidemica (v. Economo) gefunden zu haben. LEVADITI, HARVIER und Mitarbeiter isolierten 1922 aus dem Hirn eines an Encephalitis lethargica verstorbenen Patienten ein stark neurotropes Virus, das große Ähnlichkeit mit dem Herpes-Virus aufwies. Auch andere Autoren isolierten aus dem Na-

sen-Rachen-Raum (PERDRAU 1925) oder dem Hirn an Encephalitis epidemica erkrankter bzw. verstorbener Patienten Herpes-Viren und glaubten, damit die herpetische Genese dieser Erkrankung bewiesen zu haben. Andere Autoren (FLEXNER und AMOSS 1925, ZINSSER und TANG 1929, DAWSON 1933 u.a.) hatten jedoch trotz intensiver Suche keinen Erfolg in der Virusisolierung. Die Ergebnisse von ZINSSER und TANG, daß unter den Postencephalitis-Patienten der Anteil an Personen, die neutralisierende Antikörper gegen Herpes simplex haben, größer sei als unter Normalpersonen, wurden 1930 von ANDREWES und CARMICHAEL widerlegt. Sie fanden sowohl bei Postencephalitis-Patienten als auch bei Vergleichspersonen einen Anteil an Antikörper-Trägern von ca. 75%. - Gegen eine Bedeutung der isolierten Herpes-Viren bei der Encephalitis sprachen auch die Befunde von BASTAI und BUSACCA, die schon 1924 einige Tage nach intradermaler Verimpfung von Encephalitis-Material im Liquor Herpes-Viren nachweisen konnten, ohne daß es zu irgendwelchen Krankheiterscheinungen gekommen wäre. KNAUER und JAENSCH wiesen 1930 das Virus im Speichel und Liquor völlig gesunder Menschen nach, ebenso LEVADITI, DOERR und FLEXNER. Ganz aufgegeben wurde die Idee vom Herpes-Virus als Erreger der Encephalitis lethargica aber nicht (GAY und HOLDEN 1933), zumal sich herausstellte, daß man bei den Versuchen der Virusisolierung nicht beachtet hatte, daß einige Herpesstämme in verschiedenen Wirten einen unterschiedlichen Tropismus zeigen. So kann ein beim Menschen neurotroper Stamm beim Kaninchen lediglich Hautläsionen verursachen und umgekehrt (FLEXNER und AMOSS; FLORMAN und TRAIDER 1947).

Heute ist die Diskussion um Herpes und Encephalitis lethargica abgeklungen, da diese Krankheit seit längerer Zeit kaum mehr beobachtet wurde. Die Beziehung des Herpes-Virus zu anderen Encephalitiden und Meningitiden ist aber weiterhin Gegenstand vieler Untersuchungen. -

Die einzelnen Herpesstämme zeigen Unterschiede im Tropismus, in der Überimpfbarkeit allgemein und auf bestimmte

Tierarten, in der Virulenz, im experimentellen Bild, das sie hervorrufen, fluoreszenzimmunologisch und noch in anderen Eigenschaften. Auch serologisch lassen sich Unterschiede feststellen, sowohl in Neutralisationstest als auch in der Komplementbindungsreaktion (SLAVIN und GAVETT 1946; FLORMAN und TRADER 1947; WOMACK und HUNT 1954). Allerdings sind diese nicht so bedeutend, daß sie zu falsch-negativen Ergebnissen in den Tests führen würden. -

An die durch das Herpes-simplex-Virus verursachten Veränderungen ist stets das Auftreten von besonderen intranucleären, eosinophilen Einschlusskörperchen in den Zellen der Umgebung gebunden. Sie wurden zuerst 1921 von LIPSCHÜTZ beschrieben (deshalb auch LIPSCHÜTZ-Körperchen genannt). COWDRY gab 1934 eine Einteilung der bei verschiedenen Krankheiten auftretenden Einschlüsse; danach werden die bei Herpes-Infektionen auftretenden als COWDRY Typ A bezeichnet. Es handelt sich um kompakte acidophile, Feulgen-negative Körper, die von dem an den Rand verdrängten Chromatin durch einen hellen Hof getrennt sind. Die Vorstufen dieser Einschlüsse sind noch nicht so massiv, basophil, Feulgen-positiv und nehmen noch den ganzen Kern ein (CROUSE, CORIELL, BLANK und SCOTT 1950; LEPINE und SAUTTER 1946). - was diese Einschlüsse darstellen, ob eine Virusansammlung, wie LIPSCHÜTZ und BAUMGARTNER annahmen, oder Produkte der Zelldegeneration (LUGER und LAUDA 1925; LEPINE und SAUTER 1946, ist auch heute trotz ausgedehnter Forschungen noch nicht ganz entschieden (GOODPASTURE 1925; VANGLAHN und PAPPENHEIMER 1925; LUGER und LAUDA 1926; DAWSON 1933; CROUSE und Mitarbeiter 1950; MORGAN, ELLISON, ROSE und MOORE 1954). Nach den Ergebnissen von MORGAN und seinen Mitarbeitern lassen sich eventuell beide Auffassungen, zeitlich aufeinander folgend, vertreten.

Für die Experimente mit dem Herpes-Virus wurden am Anfang Tiere, hauptsächlich Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse verwendet. 1929 gelang GILDEMEISTER die Züchtung des Virus in Gewebekulturen, und seit Anfang der dreißiger Jahre

wird mit Erfolg das bebrütete Hühnerei zur Züchtung verwendet (GOODPASTURE 1931, SADDINGTON 1932, DAWSON 1933). Nach Beimpfung über Amnion-, Allantois- oder Dottersack erscheinen auf der Chorio-Allantois-Membran (CAM) typische Läsionen. Die extraembryonalen Flüssigkeiten weisen dann den höchsten Antigen-Gehalt auf und gelten deshalb neben der CAM als geeignete Antigenquelle für die Komplementbindungsreaktion (DUDGEON 1950; HAYWARD 1949-50, GAJDUSEK, ROBBINS und ROBBINS 1952; TYRELL und STUART-HARRIS 1957). Auch für die Virusisolierung ist die CAM besonders geeignet, ebenso für den Neutralisationstest. (BALDUCCI; GAJDUSEK; JAWETZ und Mitarbeiter; LIPPELT und SÖLTZ-SZÖTS; SOSAMARTINEZ u.a.)

Das Interesse am Herpes stieg noch, als sich herausstellte, daß nur "immune" Personen, also solche, die Serumantikörper gegen Herpes besitzen, Träger von rezidivierendem Herpes labialis sein können (ANDREWES und CARMICHAEL 1930).

Wie schon vor ihnen WEYER 1932, ZINSSER und TANG 1929 u.a., fanden BURNET und LUSH 1939 unter Kleinkindern viel weniger Antikörper-Träger als unter Erwachsenen. Der Prozentsatz ist bei den zwischen 6 Monate und 2 Jahre alten Kindern am niedrigsten, steigt dann bis zum 6. Lebensjahr steil und danach nur noch langsam an. Auch fanden sie bei Personen niedriger Einkommensklassen auffallend mehr Antikörper-Träger als bei finanziell besser gestellten. 1939 gelang es BURNET und WILLIAMS und DODD und Mitarbeiter nachzuweisen, daß die Herpes-Primärinfektion meistens klinisch inapparent verläuft, gelegentlich aber mit einer schweren Allgemeinerkrankung, häufig in Form der Gingivostomatitis, verbunden sein kann. Damit war auch die herpetische Ätiologie dieser bei Kindern so häufigen Erkrankung nachgewiesen. Da die Antikörper nach der Primärinfektion nicht mehr verschwinden, nahm man ein lebenslängliches Virusträgertum an. Von Zeit zu Zeit kann das Virus durch verschiedene Stimuli aktiviert werden und zu einer Herpeseruption führen, die dann jedoch nicht mit einer Änderung des Antikörper-Titers verbunden ist. - Der Virusnachweis in den eruptionsfreien Intervallen gelang aber bis heute nur sehr selten, so daß es immer

noch nicht geklärt ist, ob das Virus im Areal der Bläschenbildung bleibt oder sich über sensible Nerven in das Zentralnervensystem zurücksieht. -

Später wurde erkannt, daß die Primärinfektion mit dem Herpes-Virus zu sehr unterschiedlichen klinischen Bildern führen kann.

2. Primärinfektionen:

Die Primärinfektionen durch das Herpes simplex-Virus verlaufen meist klinisch inapparent (BURNET und Mitarbeiter 1939; DODD und Mitarbeiter 1938). SCOTT (1954) und Blank und RAKE (1955) sprechen von 90-95% der Fälle, VIVELL (1957) sogar von 99%. Der Nachweis einer stattgefundenen Infektion gelingt dann nur durch das Auftreten spezifischer Serum-Antikörper gegen das Herpes-Virus. Die inapparente Infektion ist, im Gegensatz zu manchen anderen Erkrankungen, klinisch ohne Bedeutung (GÄDECKE). - Die Pathogenese der Herpes-Infektionen wurde schon 1940 von ANDERSON untersucht. -

In ca. 1% aber ist die Primärinfektion mit einer mehr oder weniger schweren Krankheit verbunden. Als häufigste Primärerkrankung ist die Stomatitis herpetica (syn. Gingivostomatitis, Stomatitis aphthosa s. ulcerosa, Mundfäule) bekannt. BLACK vermutete schon 1938 die herpetische Genese dieser Erkrankung; 1939 wiesen DODD und Mitarbeiter das Herpes-Virus im Speichel erkrankter Kinder nach. BURNET und WILLIAMS (1939) bestätigten die Befunde und wiesen auf den Antikörper-Anstieg nach der Erkrankung hin. Weitere Bestätigungen erfolgten durch SCOTT und STEIGMAN 1941, BLACK 1942, SCOTT 1944, ANDERSON und HAMILTON 1949, GAJDUSEK et al. 1952, BUDDINGH, SCHRUM et al. 1953 und HALONEN 1954.

Die Stomatitis herpetica ist eine 7-14 Tage dauernde, hochfieberhafte, generalisierte Erkrankung, die hauptsächlich bei Kindern zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr auftritt, weil zu dieser Zeit noch keine Antikörper ausgebildet

sind und die Schleimhaut noch sehr empfindlich und für Infektionen empfänglich ist.

Primärinfektionen in den allerersten Lebensmonaten sind selten, da die meisten Kinder durch diaplacentar übertragene Antikörper der Mutter passiv geschützt sind.

Das Hauptsymptom der Erkrankung ist neben Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl die Entzündung und Bläschenbildung innerhalb der Mundhöhle. Die platzenden Bläschen und das geschwollene Zahnfleisch verursachen starke Schmerzen, die zur Nahrungsverweigerung und damit zur Dehydratation führen können. Die Krankheit wird von regionärer und manchmal auch generalisierter Lymphknotenschwellung und starkem Mundgeruch begleitet.

Serum-Antikörper treten zwischen dem 4. und 7. Tag auf, zeigen einen Anstieg bis zur 3. Woche, um dann auf ein niedrigeres Niveau zurückzukehren.

Die Virusisolierung gelingt in der akuten Phase aus Speichel und Faeces (BUDDINGH 1953) und noch bis zur dritten Woche nach der Erkrankung aus dem Speichel (BRAIN 1956 u.a.).

Infektionsquelle bei Kindern ist meist ein Lippenherpes der Mutter oder anderer Kinder, oder es handelt sich um Schmierinfektionen.

Nach dem 6./7. Lebensjahr tritt die Stomatitis herpetica nur noch vereinzelt auf, kann aber auch bei Erwachsenen vorkommen (ROGERS 1949).

Rezidivierende Stomatitis herpetica ist äußerst selten. Rezidivierende Stomatitiden und auch rekurrende Aphten der Mundhöhle sind nicht herpetischer Genese (DODD und RUCHMAN 1950, BLANK, BURGOON und Mitarbeiter 1950).

Zu den selteneren Primärerkrankungen zählen die herpetische Rhinitis (RUCHMAN und DODD); eine akute hämolytische Anämie (TODD und O'DONOHUE) und die herpetische Oesophagitis. Etwas häufiger kommen die primär und rezidivierend auftretende Keratokonjunktivitis (BRAIN et al.) und die Vulvovaginitis und Urethritis (KRUGMAN; SLAVIN und GAVETT) vor. Die Vulvovaginitis, die unter der Geburt für das Kind zu

einer Gefahrenquelle werden kann, kann auch als Herpes genitalis rezidivieren. (HRUSZEK und AVIT-SCOTT).

Häufiger dagegen ist das Ekzema herpeticum (zuerst 1887 von KAPOSI als Pustolosis varicelliformis beschrieben), das als gefürchtete Komplikation bei Ekzemkindern auftritt. Die herpetische Ätiologie wurde 1941 von SEIDENBERG und ESSER erkannt und von anderen Autoren bestätigt (WENNER 1944, LYNCH et. al. 1946, BARKER und HALLINGER 1947, BRAIN et. al. 1950, FINBERG und EASTON 1952 u.a.m.). Die Krankheit kann über Virusdisseminierung zum generalisierten Herpes und zum Tod führen. (JACKSON und DUDGEON 1951; BAKER, LAWTON und Mc CARTHY 1952; PUGH et al. 1955; HALONEN 1955 und BRAIN et al. 1957). In den meisten Fällen fanden sich bei der Autopsie ausgedehnte Nebennierennekrosen. - Das Ekzema muß keine Herpes-Primärerkrankung sein, es kann auch bei Patienten mit Antikörpern auftreten (EVANS et al.).

Zu den gefährlichsten Herpes-Infektionen gehört der disseminierte Herpes der Neugeborenen. Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 5. und 12. Lebenstag und führt schnell über eine Virämie zu ausgedehnten Organnekrosen und zum Tod. In den letzten Jahren wurden viele solcher Fälle beschrieben, aber nicht in allen gelang der Virusnachweis. Das histologische Bild ist aber so charakteristisch, daß es nach Meinung vieler Autoren zur Diagnosestellung ausreicht.

Die ersten in der Literatur bekanntgewordenen Fälle wurden 1934 von Mc CORDOCK und SMITH und 1935 von HASS geschildert. HASS berichtet von einem 7-Monats-Kind, das an ausgedehnten Leber- und Nebennierennekrosen starb. Er gab eine genaue Beschreibung der Schäden und der intranucleären Einschlüsse und äußerte den Verdacht einer Herpes-Infektion, obwohl die Lokalisation der Läsionen ungewöhnlich war. - Allerdings hatten schon GOODPASTURE und TEAGUE 1921 und COWDRY und KITCHEN 1930 nach Virusinokulation bei Tieren in Leber und Nebennieren die gleichen Schäden gefunden.

Weitere Fälle von generalisiertem Herpes schilderten Mc DOUGAL, BEAMES und HELLERSTEIN 1954, QUILLIGAN und WILSON 1951, ZUELZER und STULBERG 1952, FRANCE und WILMERS 1953, FLORMAN und MINDLIN 1952, PUGH, NEWNS und Mitarbeiter 1954,

PUGH, DUDGEON und Mitarbeiter 1955, WILLIAMS und JACK 1955, TUCKER und SCOFIELD 1961, WHITE 1963, WRIGHT und MILLER 1963 und WITZLEBEN 1965.

Außerdem berichteten GEME und Mitarbeiter 1965 über drei Fälle von Disseminierung bei Kindern mit Wiskott-Aldrich-Syndrom, die auf mangelnder Ausbildung von Antikörpern beruhte.

Die Tatsache, daß es sich in fast allen Fällen um Neugeborene handelte, ist insofern sehr ungewöhnlich, als gerade bekannt ist, daß der überwiegende Teil der Neugeborenen durch mütterliche Antikörper passiv geschützt ist. Diese Antikörper verschwinden erst im 4.-6. Lebensmonat. Da es sich bei diesen Erkrankten häufig um Frühgeborene handelt, nimmt man an, daß für sie der mütterliche Schutz noch nicht ausreichend gebildet ist. Bei der Suche nach dem Infektionsweg kann man die Kinder in drei Gruppen aufteilen:

1. Kinder, deren Mütter keine Antikörper hatten, und die deshalb auch nicht geschützt sind
2. Kinder, deren Mütter ihre Herpes-Primärinfektion gerade zur Zeit der Entbindung oder kurz vorher durchmachten und deshalb noch keine Antikörper besaßen, oder sie nicht mehr dem Kind geben konnten
3. Kinder, die wohl von ihren Müttern Antikörper hatten, die aber nicht ausreichten. Worauf dieser mangelnde Schutz beruht, ist noch nicht bekannt.

Die Diagnose dieser Erkrankung gelingt fast immer erst postmortal, da die klinischen Symptome sehr unspezifisch sind.

Herpes-Encephalitis und -Meningitis:

Die Bedeutung des Herpes simplex-Virus als Erreger einer Encephalitis oder Meningitis war lange Zeit umstritten. DOERR, VÖCHTING und STERN, die sich intensiv mit der experimentellen Herpes-Encephalitis beschäftigten, nahmen schon 1925 an, daß diese Krankheit auch beim Menschen vorkommt.

Die erste sichere Diagnose gelang aber erst 1941, als SMITH, LENNETTE und REAMES aus dem Hirn eines 4-Wochen-alten Kindes, das an Encephalitis gestorben war, das Herpes-Virus

isolieren konnten und die typischen intranucleären Einschlüsse nachwiesen. - In den folgenden Jahren gelang es immer häufiger, das Virus bei Encephalitiden zu isolieren (FISHER und PATRICK 1947; PAILLARD und Mitarbeiter 1950; QUILLIGAN und WILSON 1951; DRAHEIM und RODANICHE 1952; FLORMAN und MINDLIN 1952 u.a.). - Virusisolierung und gleichzeitiger Nachweis von COWDRY Typ A-Einschlüssen gelang ZARAFONETIS und Mitarbeitern 1944; WHITMAN, WALL und WARREN 1946; GINDER und WHORTON 1951; KERENYI 1951; BLOEHORN und Mitarbeitern 1962; KENT und NICHOLSON 1964; DRACHMAN und Mitarbeitern 1962 und noch anderen Autoren.

Eine Diagnose nur auf Grund von intranucleären Einschlüssen stellten DAWSON; FRANCE und WIMERS u.a.

Meist verläuft die Krankheit so fulminant, daß kein Antikörper-Anstieg mehr nachgewiesen werden kann; in einigen Fällen von Encephalitis oder Meningitis gelang es aber, da die Patienten am Leben blieben. (AFZELIUS-ALM 1951; SCOTT et al. 1952; ADAIR et al. 1953; PENTTINEN 1955; DODGE und CURE 1956; YOUNG, KNOX et al. 1965 u.a.),

Die Encephalitis beginnt meist mit Kopfschmerzen, Fieber und allgemeiner Schwäche; eventuell kommen auch meningeale Erscheinungen dazu. Im weiteren Verlauf tritt eine zunehmende Bewußtseinsstrübung auf, die zum Koma führen kann; dazu kommen fokale Krampfanfälle mit wechselnder Lokalisation und neurologische Herdsymptome. Im akuten Stadium sind die Kranken verwirrt, zeitlich und örtlich desorientiert, haben Sensibilitätsstörungen und können nicht zusammenhängend denken. Häufig kommen Sinnesstörungen und Halluzinationen, vor allem im Bereich des Geruch- und Geschmacksinnes, dazu, die oft zu einem, dem Delirium tremens ähnlichen Bild führen.- Die Überlebenden können schwerste neurologische Störungen zurückbehalten.

Bei der Autopsie finden sich die üblichen Begleiterscheinungen einer Virus-Encephalitis: lymphocytäre Infiltration der Meningen, perivasculäre Ansammlungen von Leukocyten und Histocyten im Cortex und der darunterliegenden weißen Sub-

stanz und Proliferation der Mikroglia. Die spezielle Diagnose Herpes-Encephalitis wird nach DRACHMAN durch folgende pathologisch-histologische Befunde wahrscheinlich: extrem schwere Nekrosen mit Erweichung, Hämorrhagien und Verlust der neuralen und glösen Elemente; die Lokalisation der Schäden, vor allem in den mittleren temporalen und orbitalen Regionen, meist asymmetrisch verteilt und die Einschlußkörperchen vom COWDRY Typ A in Nervenzellen, Astrocyten und Oligodendrocyten.

Bei langsamerem Krankheitsverlauf kann die Diagnose durch das Auftreten spezieller Herpes-Antikörper oder einen Titeranstieg um vier Stufen oder mehr gestellt werden.

Ähnlich sind auch die Kriterien, die JOCHHEIM und KOCH 1956 und KENT und NICHOLSON zur Diagnosestellung forderten. Den letzten Beweis liefert aber immer erst die Virusisolierung aus dem befallenen Gebiet.

Für die klinische Diagnose sind zwei Faktoren wichtig: die unspezifischen Veränderungen im Sinne einer Encephalitis und "psychische" Störungen, bedingt durch die fokalen Nekrosen, mit Halluzinationen, Gedächtnisschwäche und eventuell Persönlichkeitsveränderungen. DRACHMAN glaubt, daß schon daraufhin, bei nicht allzu foudroyantem Verlauf, eine Diagnose noch während des Lebens möglich ist. - Viele Autoren nehmen heute an, daß die Herpes-Encephalitis viel häufiger vorkommt, als sie tatsächlich diagnostiziert wird.

Während in den ersten Jahren meist nur Einzelfälle veröffentlicht wurden (s.o.) erschienen in der letzten Zeit einige größere Zusammenstellungen, die eine Übersicht über die Häufigkeit der Herpes-Encephalitis geben.

MEYER, JOHNSTON et al. berichteten 1960 über 521 Fälle mit akuter Infektion des Zentralnervensystems, von denen 19 auf eine Herpes-Infektion zurückzuführen waren; 6 aseptische (nicht-bakterielle) Meningitiden und 13 Encephalitiden, von denen 5 tödlich und 6 mit schwersten Schäden endeten. - ROSS und STEVENSON veröffentlichten 1961 acht Fälle von Meningoencephalitis durch Herpes (1 Todesfall). - LENNETTE, MAGOFFIN und KNOUF fanden unter 500 Fällen mit Ver-

dacht auf eine Viruserkrankung des Zentralnervensystems vier Herpes-Infektionen und KLEMOLA 1965 unter 38 Encephalitiden 2 Herpesfälle.

LEIDER, MAGOFFIN et al. (1965) veröffentlichten 52 Herpes-Erkrankungen mit Beteiligung des ZNS: 6 aseptische Meningitiden, 44 Encephalitiden oder Encephalomeningitiden und 2 Fälle mit Verdacht auf Bulbärpoliomyelitis. - Bei drei Encephalitisfällen handelte es sich wahrscheinlich um eine Aktivierung einer latenten Infektion, da diese Patienten schon vorher an einem rezidivierendem Herpes labialis litten; während der Erkrankung traten aber keine Bläschen auf.

Das Problem der Aktivierung einer latenten Infektion ist, vor allem als Ursache für die postvaccinale Encephalitis (KRAUS und TAKAKI), viel diskutiert worden. Diese These fand Unterstützung durch die Ergebnisse von PERDRAU (1933), GOOD und CAMPBELL (1945 und 1948) und SCHMIDT und RASMUSSEN (1960), denen es gelang, eine latente Encephalitis beim Kaninchen durch anaphylaktischen Schock oder durch Adrenalininjektionen zu aktivieren. -

Auch eine aseptische Meningitis kann durch das Herpes-Virus verursacht werden. Hier gilt vielleicht noch mehr als bei der Encephalitis, daß sie wohl häufiger vorkommt, als sie diagnostiziert wird. ADAIR und Mitarbeiter diagnostizierten 1953 sechs Herpes-Meningitiden; fünf der Fälle gehörten in eine Gruppe von 77 ursprünglich ungeklärten Meningitiden. Größere Untersuchungen wurden 1941 von JANBON und Mitarbeitern und 1951 von AFZELIUS-ALM durchgeführt, der unter 168 Meningoencephalitiden 11 Herpesfälle fand. -

In den meisten Fällen waren während der Erkrankung keine Herpesbläschen vorhanden. Bei Meningitiden anderer Ätiologie, z.B. bei Meningokokkenmeningitis (BAYRAKTOR), sind sie dagegen recht häufig.

Als weitere Lokalisation einer Herpes-Infektion des ZNS wurden einige Fälle von Radikuloneuritis der sensiblen und motorischen peripheren Nerven bekannt.

Als letzte Primärerkrankung soll noch die Febris herpetica genannt werden, die in ihrem Erscheinungsbild sehr dem rekurrierenden Herpes ähnelt. Es handelt sich um eine fieberhafte Erkrankung, die mit dem Erscheinen von Bläschen auf den Lippen und im Gesicht auftritt. Die Bläschen stehen bei der Primärerkrankung meist mehr vereinzelt, während sie im Rezidiv Gruppen bilden. Es erscheinen zuerst rötliche Papeln, die sich in einigen Stunden mit einer transparenten, später getrübten Flüssigkeit füllen und große Mengen Herpes-Virus enthalten. Wenn das Bläschen gesprungen ist, bildet sich eine Kruste, und es erfolgt innerhalb weniger Tage Abheilung ohne Narbe.

3. Rezidivierender Herpes simplex:

Die bekannteste und häufigste Manifestation des Herpes sind die bei einigen Menschen von Zeit zu Zeit auftretenden Bläschen im Lippen-Nasen-Bereich, meist an den Haut-Schleimhautgrenzen. Das Erscheinungsbild gleicht dem des Herpes febrilis, nur fehlt das Fieber. Auch beim rekurrierenden Herpes ist der Bläscheninhalt hochinfektiös, und Herpes-Viren lassen sich ohne Schwierigkeiten nachweisen.

Die Bedeutung dieser Rezidive liegt darin, daß sie nur bei Personen auftreten, die in ihrem Serum Antikörper gegen Herpes simplex besitzen, also eigentlich immun sind. Die humorale Immunität bietet also keine lokale Gewebsimmunität.

Rekurrierender Herpes tritt auch bei Personen auf, bei denen die Primärinfektion klinisch inapparent verlaufen ist.

Seit den Untersuchungen von ANDERSON (1938) und BURNET (1939) werden die rezidivierenden Eruptionen als endogene Reinfektion betrachtet, obwohl seltene Superinfektionen nicht ausgeschlossen erscheinen.

Man nimmt ein labiles Wirt-Virus-Verhältnis an, das durch verschiedene äußere Stimuli zugunsten des Virus entschieden werden und zum Rezidiv führen kann. Als wirksame äußere Einflüsse gelten Erkältungen, Fieber, gastro-intestinale Störungen, Menstruation, intensive Sonnenbestrahlung und ande-

res mehr.

Für manche Erkrankungen, vor allem solche, die plötzlich und mit hohem Fieber beginnen, ist ein Begleitherpes direkt charakteristisch. HÖRING gab eine Aufstellung über die Häufigkeit bei verschiedenen Krankheiten (Abb.1):

Abbildung 1:

<u>sehr häufig</u>	<u>oft</u>	<u>selten</u>	<u>fast nie</u>
Pneumonie	Grippe	Polyarthrit.	Typhus
Meningitis	Paratyphus	Miliar-Tb	M.Bang
Coli-Infekt.	Angina	Scharlach	Masern
Malaria	Enteritis	Diphtherie	Varicellen
	Erysipel	Poliomyelit.	Psittakose
	Stomatitis	Encephalitis	Keuchhusten
	epid.	Ruhr	
u.v.a.	u.v.a.	u.v.a.	u.v.a.

Vor, während und nach dem Auftreten der Bläschen kann keine Änderung der Titerhöhe komplementbindender und neutralisierender Antikörper festgestellt werden (SCOTT 1953, BLANK und RAKE 1955, BRAIN 1956).

Die Frage, wo sich das Virus in der eruptionsfreien Zeit aufhält, ist noch nicht geklärt. Da es fast nie gelingt, das Virus in dem Bezirk, in dem es immer wieder rezidiert, nachzuweisen nehmen viele Autoren an, daß es sich über die Markcheiden der sensiblen Nerven in das Zentralnervensystem zurückzieht. Daß die neurale Transmission möglich ist, bewiesen die Versuche von DOERR und ANDERSON (1940) und 1923 von GOODPASTURE und TEAGUE. Auch BURNET und LUSH (1939) und BERRY und SLAVIN (1943) berichteten über Viruswanderung entlang der Nerven.

Für die These, daß das Virus im Intervall in dem Hautareal liegenbleibt, in dem es zu den Rezidiven führt, spricht aber eben die Tatsache, daß es fast immer an der gleichen Stelle auftritt. Außerdem gelang es 1933 ZURUKZOGLU und HRUSZEK durch Injektionen mit Reizstoffen (Tuberkulin und Adrenalin) in die betreffenden Areale, Rezidive innerhalb sehr kurzer Zeit zu provozieren. Auch der Erfolg einiger nur lokal ange-

wendeter Behandlungsmethoden (PLECHL 1964 und NASEMANN 1965) spricht für die Annahme der Anwesenheit des Virus auch im Intervall.

Eine spezielle Therapie gegen Herpes-Infektionen gibt es nicht. Behandlung mit Virustatika und γ -Globulinen bleibt wahrscheinlich deshalb ohne bemerkenswerten Erfolg, weil sie zu spät einsetzt. Antibiotika wirken bei Herpes-Infektionen nicht, können aber zur Verhütung von Sekundärinfektionen sehr nützlich sein (NASEMANN).

Die Stomatitis herpetica wird meist lokal mit Pyoktaninpinselungen und Mundsülungen behandelt.

Die Ergebnisse bei der Behandlung des Herpes simplex recidivans sind wenig zufriedenstellend. ROBERT (1940) und FRANKL (1949) sprachen sich für eine vorsichtige lokale Röntgenbestrahlung aus, PILLSBURY, SHELLEY und KLIGMAN (1955) fanden sie nutzlos, vor allem bei Rezidiven mit wechselnder Lokalisation. (SCHIRREN 1955).

SÖLTZ-SZÖTS begründete seine Therapie mit den Befunden, daß Rezidive nur auftreten, wenn der S-(soluble)-Antikörper-Titer abgesunken ist: er applizierte deshalb den Patienten mehrmals S-Antigen und erreichte durch die Steigerung des S-Titers bei den meisten Patienten eine Intervallverlängerung auf das 4 - 8 fache und mehr.

Virustatika, beim ersten Auftreten der Bläschen genommen, verhindern zwar das Rezidiv nicht, verkürzen aber den Verlauf. MUNDK fand 1964, daß sie nur in den ersten Stadien der Virusvermehrung wirken. - PLECHL verhinderte Rezidive durch abwechselnde Einwirkung extrem hoher und niedriger Temperaturen am Ort ihres Auftretens.

4. Laboratoriumsdiagnostik:

Zur Diagnose der Herpes simplex-Infektionen können virologische und serologische Verfahren angewendet werden.

Abbildung 2: (nach HAAGEN)

Laboratoriumsdiagnostik:

<u>Methode</u>	<u>Material</u>
1. Virusisolierung (Kaninchen, Maus, Hühnerembryo)	Bläscheninhalt, Krusten Liquor, Speichel, Autop- siematerial
2. Gefärbter Ausstrich	Bläscheninhalt
3. Antikörper-Nachweis	Serum des akuten und Re- konvaleszenzstadiums
4. Hauttest	mit Herpesvirus infizierte und hitzeinaktivierte Amni- onflüssigkeit

Die beiden meistgebrauchten Verfahren, der Neutralisationstest und die Komplementbindungsreaktion, beruhen auf dem Nachweis spezifischer Antikörper gegen das Herpes-Virus.

Der Neutralisationstest:

In den ersten Neutralisationsversuchen wurde die Infektiosität von Serum-Virus-Mischungen auf der Cornea oder im Gehirn von Kaninchen geprüft (LEVADITI und HARVIER 1920; FLEXNER 1923; LUGER und LAUDA 1925). - BLANC et al. (1921) und PERDRAU (1925) gelang es aber nicht, im Serum von Herpes-Patienten spezifische Antikörper nachzuweisen; LEVADITI erhielt unterschiedliche Ergebnisse. 1925 gaben FLEXNER und AMOSS eine neue Methode des Neutralisationstestes an: sie mischten Serum von Kaninchen, die eine Herpes-Infektion überstanden hatten, mit einer Virussuspension aus infiziertem Kaninchenhirn, und inkubierten die Mischung bei 37°C für eine Stunde oder über Nacht bei 4°C. Danach wurde sie Kaninchen intracerebral injiziert und die Neutralisationskapazität an der Todesquote der Tiere abgelesen. Dabei stellten sie einen sicheren neutralisierenden Effekt im Kaninchenserum fest.

Auch ZINSSER und TANG arbeiteten einen intracerebralen Neutralisationstest aus. Sie stellten fest, dass die Virulenz

des Herpes-Virus in Salzlösung schnell abnimmt, im Normalserum aber erhalten bleibt, und daß sich neutralisierende Antikörper nur entwickeln, wenn mit lebendem Virus immunisiert wurde. 1929 fanden die gleichen Autoren in 59% aller untersuchten Erwachsenen Antikörper. - BEDSON und CRAWFORD (1927) prüften die Infektiosität einer Serum-Virus-Mischung an der Meerschweinchenhaut, auf der sich Bläschen ausbilden konnten. Es gelang ihnen, die neutralisierende Aktivität durch Hyperimmunisierung noch zu steigern.

Auch SCHULTZ und HOYT (1928) benutzten den intracerebralen Neutralisationstest beim Kaninchen zum Nachweis von Serum-Antikörpern. GAY und HOLDEN (1929) und ANDREWES und CAR-MICHAEL (1930) bevorzugten den Intradermaltest, weil er bei gleich guten Ergebnissen wirtschaftlicher in der Ausführung war als der intracerebrale.

1932 benutzte WEYER die Maus zum Neutralisationstest und bestimmte mit dieser Methode die Häufigkeit von Herpes-Antikörpern bei Menschen verschiedener Altersstufen. Mit der gleichen Technik untersuchten HUDSON, COOK und ADAIR die Beziehungen zwischen Herpes-Antikörpern und Geschlecht, Menstruation und Schwangerschaft.

GILDEMEISTER und AHLFELD erhielten mit einer intradermalen Technik bei der Maus niedrigere Prozentzahlen in der Antikörper-Häufigkeit.

1941 arbeiteten SCOTT, STEIGMAN und CONVEY einen sehr zuverlässigen Neutralisationstest mit Mäusen aus. Ihre Methode wurde auch von BLACK 1942 und ARMSTRONG 1944 verwendet.

Die heute noch benutzte Modifikation stammt von RUCHMAN, WELSH und DODD (1947) und RUCHMAN und DODD (1948).

1939 beschrieben BURNET und LUSH einen Neutralisationstest, der auf der Chorioallantoismembran des bebrüteten Hühner-
eies ausgeführt wurde. Sie inokulierten einem 12-Tage-alten Ei eine Serum-Virus-Mischung und zählten dann die auftretenden pockenähnlichen Läsionen. BURNET fand mit dieser Methode ein "Alles-oderNichts"-Prinzip im Auftreten von neutralisierenden Antikörpern, d.h. entweder erhielt er sehr hohe Titer oder gar keine. Bei einer differenzierten Aus-

führung konnten JAWETZ, ALLENDE und COLEMAN (1952) das aber nicht bestätigen.

Auch andere Autoren benutzten für ihre Herpes-Untersuchungen den Ei-Neutralisationstest, u.a. BRAIN und Mitarbeiter, HAYWARD 1950, BUDDINGH und Mitarbeiter 1953, QUILLIGAN und WILSON 1951, AFZELIUS-ALM 1951, HOLZEL, FELDMAN und Mitarbeiter 1953 und SCHNEWEIS 1962.

JAWETZ und ALLENDE arbeiteten noch eine Methode aus, in der von der Todesquote der infizierten Eier auf die Antikörpertiterhöhe geschlossen würde.

Die Komplementbindungsreaktion:

In der Mitte der zwanziger Jahre begann man mit Versuchen, die Komplementablenkung als serologische Nachweismethode in der Herpes-Diagnose heranzuziehen. Die einzelnen Forscher verwendeten unterschiedliches Antigen- und Antikörpermateri- al und hatten auch sehr voneinander abweichende Ergebnisse. Eine Aufstellung der Arbeitsmethoden und Ergebnisse dieser Autoren gibt die Abb. 3 auf Seite 20. -

Aus der Tabelle geht hervor, daß positive Ergebnisse in den ersten Jahren nur mit Schwierigkeiten zu erhalten waren. Das Hauptproblem lag, und liegt zum Teil auch heute noch, in der Bereitung eines adäquaten Antigens. Das Versagen verschiedener Systeme muß wahrscheinlich der unspezifischen und stark antikomplementären Aktivität der rohen Kaninchenhirnsuspension und des Kaninchenserums zugeschrieben werden. (SOSA-MARTINEZ 1955). Systeme, die mit Meerschweinchen- oder Patienten-Immunserum arbeiteten, waren meist erfolgreicher.

Den ersten sicheren Hinweis auf die Anwesenheit komplementbindender Antikörper im Serum erbrachten BEDSON und BLAND, als sie 1929 unter streng abakteriellen Bedingungen und mit gleichzeitig laufenden Kontrollversuchen komplementbindende Aktivität nachweisen konnten. Sie wiesen auch darauf hin, daß die Ergebnisse bei verlängerter Bindungszeit zwischen Antigen und Antikörper genauer würden. Ihre Aussagen wurden 1932 von BRAIN bestätigt.

ENTWICKLUNG DER KOMPLEMENTBINDUNGSREAKTION

	Autor	Jahr	Antigen	Antikörper	Erfolg
1.	TODOROVITCH	1925	Herpes-Bläschen	Immunserum v. Affen	+
2.	GREENBAUM	1925	Herpes-Infiz. Kaninchenhirn	Hyperimmunseren v. Kaninchen	Ø
3.	KRAUS - TAKAKI	1925	"Kokto"-Antigen	Immunserum vom Kaninchen	+
4.	TAKAKI- BONIS	1926	"	"	+
5.	BEDSON - CRAWFED.	1927	"	Hyperimmunserum v. Meerschweinchen	Ø
6.	SCHULTZ - HOYT	1928	Kaninchenhirn		Ø
7.	GAY - HOLDEN	1929			Ø
8.	TANG - CASTANEDA	1929	Kaninchenhirn in Glycerin		Ø
9.	STOIAN	1929	Hyperinfiz. Gewebs- extrakte	Immunserum vom Kaninchen	+
10.	BEDSON - BLAND	1929	Infiz. Meerschwein- chen - Pads	Immunserum vom Meerschweinchen	+
11.	BRAIN	1932	"	"	+
12.	MYERS - CHAPMAN	1937	Ei-Antigene	Menschen Serum	Ø
13.	HAYWARD	1949	CAM-Allantois- u. Amnioflüssigkeit	"	+
14.	DUDGEON	1950	Ei-Antigene	"	+
15.	FOWLER	1950	"		+
16.	AFZELIUS-AIM	1951	Infiz. Mäusehirn und CAM	Immunseren von Meersch. u. Mensch	+
17.	GAJDUSEK	1952	Ei-Antigene		+
18.	BROWN	1953	Ei-Antigene u. Meersch. -Pads		+

1949 benutzte HAYWARD dann zum ersten Mal mit Erfolg Aufschwemmungen von Chorioallantoismembran (CAM) und Amnion- und Allantoisflüssigkeit als Antigene. Sie inokulierte die CAM von 12-Tage-alten Hühnereiern mit Herpes-Virus; nach zwei Tagen im Inkubator wurden die Membranen verarbeitet. Die Antigene der extraembryonalen Flüssigkeiten wurden durch Virusinokulierung über den Dottersack oder Amnion- und Allantoissack gewonnen. Mit diesen Antigenen erhielt HAYWARD im Durchschnitt recht hohe Titer. Sie fand bei diesen Untersuchungen auch, daß das komplementbindende Antigen an eine lösliche Substanz und nicht an die Viruspartikel selbst gebunden ist. Durch Ultrazentrifugieren konnte sie die löslichen (S-)Antigene von den virusgebundenen (V-)Antigenen trennen. Durch Hitzeeinwirkung von 56°C während einer Stunde konnte sie die komplementbindende Aktivität zerstören. BROWN fand 1953 aber, daß trotz Hitzeeinwirkung das S-Antigen beim Hauttest noch eine Reaktion bewirkt. Er nahm deshalb an, daß das S-Antigen aus einer hitzelabilen komplementbindenden Komponente und einer hitzestabilen hautaffektiven Komponente besteht. - Die von S-Antigenen befreiten Viruspartikel zeigen eine starke neutralisierende Aktivität, aber keine komplementbindende.

LIPPELT und SÖLTZ-SZÖTS beobachteten 1959 den V- und S-Titer in der Komplementbindungsreaktion bei mit Herpes infizierten Meerschweinchen unter Benutzung verschiedener Antigene (Ei und Gewebe). Sie fanden die Titerhöhe bei Gewebekultur-Antigenen niedriger als bei Ei-Antigenen. Der V-Titer erreichte eine größere Höhe als der S-Titer, hatte sein Maximum in der 5. - 6. Woche nach der Infektion und sank bis zur 9. Woche auf einen deutlichen Resttiter ab. Der S-Titer erreichte sein Maximum in der 4. Woche, fiel dann steil ab und war in der 9. Woche praktisch gleich Null. - Daher kann bei vielen Menschen nur der V-Titer nachgewiesen werden, während der S-Titer fehlt (BALDUCCI und TYRELL 1957). -

Der V-Resttiter bietet keinen Schutz gegen endogene Reinfektionen. Sobald der S-Titer abgesunken ist, sind Reinfektionen möglich. (Darauf beruht die Therapie von SÖLTZ-SZÖTS mit S-Antigenen zur Rezidivverhinderung.)

Völlig entgegengesetzte Ergebnisse veröffentlichten ROSS, RUSSELL und WILDY 1964, die die komplementbindende Aktivität gerade an die sedimentierbaren Viruspartikel gebunden fanden. -

Der Charakter der S-Antigene ist noch nicht geklärt; manche halten sie für metabolische Virusprodukte, andere Autoren für Virusvorstufen (JAWETZ und Mitarbeiter).

Weil die Ei-Antigene oft niedrige Titer und unspezifische Reaktionen zeigen, wurde die Antigenherstellung auf Gewebekulturen versucht. (BALDUCCI und TYRELL 1957) (SCHMIDT und Mitarbeiter 1960). ROSS und Mitarbeiter benutzten für ihre Versuche eine nach HOUSE und WILDY modifizierte Methode. Sie züchteten Herpes-Virus in rotierenden Flaschen auf Baby-Hamster-Nierenzellen und erhielten mit den so gewonnenen Antigenen sehr hohe Titer und keine unspezifischen Reaktionen. -

Die wirtschaftlichere und einfachere Methode ist aber doch diejenige, die Ei-Antigene benutzt; deshalb wird sie auch heute noch in den meisten Kliniklaboratorien angewendet, trotz zeitweiliger Ungenauigkeit, Unzuverlässigkeit und niedriger Titer.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bei den folgenden Untersuchungen sollte geprüft werden, inwieweit man die Komplementbindungsreaktion auf Herpes simplex zur Diagnose einer Herpes-Infektion heranziehen kann, d.h. wie groß ihre Aussagekraft ist.

Dazu mußte zuerst das Verhalten des Titers bei normalen Versuchspersonen untersucht werden. Wie in der Literatur berichtet wird, bleibt das Herpes-Virus, einmal eingedrungen, zeitlebens im Wirtskörper. Deshalb sollen auch die Antikörper, komplementbindende und neutralisierende, zeitlebens nachweisbar sein, nachdem eine Herpesinfektion überstanden wurde. -

Untersucht wurden die Seren von 61 Versuchspersonen. Nachdem der prozentuale Anteil an KBR-positiven Seren festgestellt worden war (2.), wurde die Titerhöhe der positiven Seren über ca. sechs Monate mehrere Male kontrolliert (4.), um eventuelle Titerveränderungen zu beobachten. Außerdem wurde der Prozentsatz der Personen mit rezidivierendem Herpes bestimmt (3.). - Abschließend (5.) wurden auf Grund der Unterlagen des Medizinal-Untersuchungsamtes II Berlin-Charlottenburg die Krankengeschichten von Patienten mit erhöhtem Herpestiter auf die Möglichkeit einer herpetischen Ätiologie ihrer Erkrankung durchgesehen. -

Die Gruppe der 61 Versuchspersonen setzte sich hauptsächlich aus Studenten, Krankenschwestern und Patienten der Infektionsabteilung des Krankenhauses Westend und Patienten aus der Hämoblastose-Ambulanz zusammen.

1. Antigenherstellung und Komplementbindungsreaktion:

Die Serumuntersuchungen der Verlaufskontrollen wurden im Medizinal-Untersuchungsamt II unter Anwendung der KOLMER-Komplementbindungsreaktion durchgeführt. Bis März 1965 wurde mit dem Herpes-Antigen der "Ital - Diagnostik, Rom" gearbeitet, einem Chorio-Allantois-Membran-Antigen; danach

wurde ausschließlich im Untersuchungsamt hergestelltes, ebenfalls über die CAM-Technik gewonnenes Antigen verwendet.

Herstellung des Herpes-Antigens:

In 11 Tagen lang bei 37°C verbebrütete Hühnereier wird nach Anlegen einer künstlichen Luftkammer 0,1 bis 0,2 ml einer in Parker 199 hergestellten geeigneten Virusverdünnung auf die Chorio-Allantois-Membran (CAM) geimpft und dort durch Bewegen des Eies verteilt. Nach Schließen der Impfstelle werden die Eier bei 35°C zwei bis drei Tage weiter bebrütet, dann wird die infizierte CAM geerntet, mehrmals in Veronal-Puffer gewaschen und nach Anlegen von Sterilitätskontrollen auf Blut-Agar-Platten bei -20°C bzw. -70°C in der Gefriertruhe aufgehoben. Für die Herstellung des KBR-Antigens werden die infizierten CAM (Anzahl nach Antigenbedarf) getaut, mit sterilem Seesand gemörsert und mit Veronal-Puffer oder Parker 199 aufgenommen, pro CAM 3 ml. Dieses Gemisch wird 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, der Überstand wird abpipettiert und stellt das unverdünnte Herpes-Antigen dar, das nun für den Gebrauch als KBR-Antigen ausgewertet wird.

Auswertung des Antigens:

Von einem Herpes-Antiserum, dessen Titer bekannt ist, werden mehrere Reihen abfallender Serumverdünnungen hergestellt, die mit abfallenden Antigenverdünnungen beschickt werden; dann wird die KBR in der üblichen Weise fertiggestellt. Bei der Ablesung wird die Antigenverdünnung ermittelt, die eine optimale serologische Anzeige bringt.

KOLMER-Technik:

Die Komplementbindungsreaktionen mit Kältebindung ca. 16 Stunden bei 4°C wurden mit 1/10 -Dosen angesetzt (0,1 ml Patientenserum-Verdünnung; 0,1 ml Antigen-Verdünnung; 0,2 ml Komplement-Verdünnung und 0,2 ml hämolytisches System).

Das Patientenserum wurde 1:5, 1:10 und 1:20, usw. verdünnt, bis der Endtiter ermittelt werden konnte.

Die Ablesung erfolgte mit den Bewertungen:

Vollständige Hämolysehemmung	= ++++
fast vollständige Hämolysehemmung	= +++
Hämolysehemmung bei etwa der Hälfte der Erythrocyten	= ++
geringe Hämolysehemmung	= +
leichter Schleier	= ±
vllständige Hämolyse	= -

2. Anteil der Seren mit positiver Reaktion:

In der Literatur über die Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Herpes-Virus finden sich sehr unterschiedliche Angaben, die zum Teil auf soziale und geographische Faktoren, zum Teil aber sich sicher auf die variierenden Untersuchungsmethoden zurückzuführen sind. Der Durchseuchungsgrad nimmt, wie schon erwähnt mit dem Lebensalter zu.

Abb. 4 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse einiger Autoren und ihre Ausführungsmethode.

Abbildung 4:

Autoren	Jahr	posit.Seren	Methode
Zinsser und Tang	1929	58%	NT
Andrewes u. Carmichael	1930	75%	NT
Brain	1932	45%	KBR
Weyer	1932	74%	NT
Hudson u. Mitarb.	1936	74%	NT
Hayward	1949	80%	KBR + NT
Holzel	1953	78%	KBR
Buddingh	1953	79%	NT
Halonen	1955	42%	KBR
Vivell	1957	80%	KBR
Höring	1962	80%	KBR

NT = Neutralisationstest

KBR = Komplementbindungsreaktion

Zur besseren Übersicht wurden die 61 Versuchspersonen in drei Altersgruppen aufgeteilt; auf eine soziale Unterteilung wurde verzichtet, weil sie nur schwer durchzuführen wäre.

Eingeschlossen sind in dem positiven Ergebnis auch die Seren von Patienten, die erst bei wiederholter Prüfung eine positive Reaktion zeigten. Die Begründung für diese Maßnahme ergibt sich aus den späteren Ergebnissen.

Abbildung 5:

Alter	Anzahl d. Seren	davon	
		positiv	negativ
18 - 30 J.	25	14 = 56%	11 = 44%
31 - 50 J.	15	9 = 60%	6 = 40%
über 50 J.	21	14 = 66%	7 = 34%
insgesamt:	61	37 = 61%	24 = 39%

Die durchschnittliche Durchseuchung liegt also bei 61%. Bei den Jugendlichen liegt der Wert etwas niedriger, bei der älteren Bevölkerung etwas höher; ein Ergebnis, das in diesem Verhältnis dem anderer Autoren entspricht.

Wie schon erwähnt, sind in dem positiven Anteil fünf Seren von Personen enthalten, die bei der ersten Untersuchung negativ, bei der zweiten aber positiv reagierten. Da sich bei den anderen Autoren kein Hinweis für wiederholte Prüfungen findet, handelt es sich bei ihren Angaben wohl um Ergebnisse einmaliger Untersuchungen. In einem Vergleich müßten die fünf Seren also aus der Gruppe der positiven Reaktionen herausgenommen werden. Der Anteil der positiven Seren beträgt in diesem Fall dann nur noch 52%.

Die Vergleichszahlen aus den angloamerikanischen Ländern

und aus Süddeutschland liegen zum Teil erheblich höher, dagegen fand HALONEN in Finnland einen noch geringeren Durchseuchungsgrad.

3. Patienten mit Herpes - Anamnese:

Alle 61 Versuchspersonen wurden nach einer Herpes-Anamnese befragt, und zwar sowohl nach klinisch manifesten Primärerkrankungen als auch nach rekurrierenden Bläschen.

Den Anteil an "Herpetikern" zeigt die Abb. 6:

Abbildung 6:

<u>Alter</u>	<u>pos. Seren</u>	<u>rezidiv. Herpes</u>	<u>häufig</u>
18 - 30 J.	14	7 = 50%	4
31 - 50 J.	9	3 = 33%	2
über 50 J.	14	4 = 28%	1

Die Ergebnisse, vor allem die der Altersklasse über 50 Jahre sind jedoch nur mit Zurückhaltung zu verwerten, da die Aussagen der betreffenden Personen oft sehr unsicher wirkten. Das liegt zum Teil daran, daß im höheren Alter die Herpes-Rezidive seltener auftreten oder ganz aufhören, so daß die letzte Eruption schon längere Zeit zurückgelegen haben mag und den Patienten nicht mehr erinnerlich war. Nur so ist zu erklären, daß unter den 14 Jugendlichen 7 = 50% eine positive Herpes-Anamnese aufweisen, unter den 14 älteren Personen aber nur 4 = 28%. -

Außerdem besteht der Verdacht, daß in den positiven Angaben auch rekurrierende Aphthen im Bereich der Mundhöhle und der Nase enthalten sind, die oft nachweislich (DODD und Mitarbeiter; BLANK, BURGOON und Mitarbeiter) nicht-herpetischer Genese sind. Dieser Verdacht wird dadurch verhärtet, daß auch fünf Personen mit wiederholt negativer KBR eine positive Bläschenanamnese hatten.

4. Titer - Verlaufskontrollen:

Die Verlaufskontrollen der Titer erstreckten sich über eine Zeit von sechs Monaten; in dieser Zeit wurden die Seren der Versuchspersonen mehrmals (3- 5 mal) kontrolliert.

Das Interesse richtete sich dabei einmal auf eventuelle größere Titerveränderungen, zum anderen auf die Beziehung zwischen Titerhöhe und Rezidivträgern und Titerhöhe und Rezidivhäufigkeit. Abb. 7 zeigt die Verläufe der 37 positiven Seren, wiederum in Altersgruppen unterteilt, und gibt den höchsten aufgetretenen Titer und die Herpes-Anamnese an.

Abbildung 7:

Gruppe I (18 - 30 Jahre):

Nr.	Name	Alter	1.	2.	3.	4.	5.	maxim. Titer	Anam- nese
1.	E.B.♀	18	1:320	1:40	1:40	1:10	1:20	1:320	∅
2.	M.B.♀	24	1:20	1:10	1:10	1: 5		1:20	∅
3.	K.B.♀	27	∅	1:10				1:10	+
4.	G.B.♀	27	1:80	1:20	1:40	1:20	1:40	1:80	+
5.	R.B.♀	22	∅	1: 5	∅			1: 5	+
6.	A.B.♀	22	1:20	∅	1:20	1:20	1:20	1:20	+
7.	K.G.♀	21	1:10	1: 5	1:10			1:10	∅
8.	E.H.♂	27	1:20	1:20	1:20	1:10	1:20	1:20	∅
9.	U.K.♀	22	1:40	1:20	1:20	1: 5	1:20	1:40	+
10.	W.K.♂	23	1:10	∅	1: 5	∅	∅	1:10	∅
11.	M.M.♂	27	1:80	1: 5	1:10	1:10	1:20	1:80	+
12.	W.R.♂	24	∅	1:10	∅	1: 5		1:10	∅
13.	M.S.♀	14	1:10	1:80	1: 5	1:10	1:20	1:80	+
14.	J.S.♂	22	1:20	1:10	1:10	∅	1:20	1:20	∅

Gruppe II (31 - 50 Jahre):

15.	W.A.♂	40	1: 5	1: 5	1: 5	∅		1: 5	∅
16.	G.B.♂	47	1:10	1:10	1:10			1:10	+
17.	K.H.♀	42	1: 5	∅	1: 5	∅	1:20	1:20	+

Nr.	Name	Alter	1.	2.	3.	4.	5.	maxim Titer	Anam- nese
18.	W.D.♂	33	1:20	1:10	1:10			1:20	Ø
19.	J.F.♂	36	1:10	1: 5	Ø	1:20		1:20	Ø
20.	R.F.♂	35	1: 5	Ø	Ø	Ø		1: 5	Ø
21.	G.P.♂	37	1:10	Ø	Ø	1:20		1:20	Ø
22.	J.S.♀	39	1:10	1: 5	1:10	1: 5	1:10	1:10	+
23.	H.S.♀	50	1: 5	1:10	1:10			1:10	Ø

Gruppe III (über 50 Jahre):

24.	M.B.♀	67	Ø	1:10	Ø	Ø	Ø	1:10	Ø
25.	H.B.♀	66	1:80					1:80	?
26.	F.E.♀	60	1: 5	1:10	1: 5			1:10	Ø
27.	F.G.♀	63	1:10	1:20	Ø	Ø		1:20	Ø
28.	E.H.♀	57	1: 5	Ø	Ø			1: 5	Ø
29.	I.K.♀	59	1:10	1:10	1: 5	1:10		1:10	+
30.	F.L.♀	69	1:10	1:10	Ø			1:10	Ø
31.	E.M.♀	64	1: 5	1: 5	Ø			1: 5	Ø
32.	E.M.♀	62	1:20	Ø	1: 5			1:20	Ø
33.	C.M.♀	59	1:20	Ø	Ø			1:20	Ø
34.	G.M.♂	59	1:10	1: 5	1:10			1:10	Ø
35.	R.N.♂	55	1: 5	1: 5	Ø			1: 5	Ø
36.	T.S.♂	75	Ø	1: 5	Ø			1: 5	+
37.	M.W.♀	58	1: 5	1: 5	Ø	1: 5		1: 5	+

Dabei zeigt sich, daß in der Gruppe I von 14 untersuchten Seren 9 = 64% einen maximalen Titer von 1:20 oder höher haben, in der Gruppe II nur 3 = 33% und in der Gruppe III 4 Seren = 28%. Obwohl die Gesamtzahl der untersuchten Seren zu klein ist, um eine endgültige Aussage darüber machen zu können, scheint es doch, daß in zunehmendem Alter die Höhe des Antikörpertiters abnimmt. (Abb.8):

Abbildung 8:

Gruppe	Anzahl d. Seren	1:5	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160 und höher
<u>I</u> (18-30J.)	14	1	4	4	1	3	1
<u>II</u> (31-50J.)	9	2	4	3	-	-	-
<u>III</u> (üb.50J.)	14	5	5	3	-	1	-

Der höchste Antikörper-Titer, 1:320 +++, wurde bei einer 18-jährigen Patientin (Nr. 1 der Tabelle) gefunden, deren Krankheitserscheinungen hier kurz geschildert werden sollen:

Fall II: Die Patientin hatte Ende Juni bis Anfang August 1965 mit Typhus abdominalis auf der Infektionsabteilung des Krankenhauses Westend gelegen. -

Am 26.9.65 traten bei der Patientin plötzlich starke Schmerzen im linken Handgelenk, Paraesthesien im linken Arm und Schmerzen beim Atmen unter dem Brustbein auf. Bei der stationären Aufnahme bestanden Temperaturen von 39°C bei unauffälligem Blutbild und normaler Senkung. Bei der Wechselbadprobe nach Ratschow traten bei einem 40°C warmen Armbad Kribbelgefühl in den Händen und Blässe beider Unterarme auf. Die Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong gab Anzeichen für eine orthostatische Regulationsstörung der hypotonen Form. Die klinische Untersuchung ergab sonst keinen Befund, Untersuchungen auf verschiedene, häufig vorkommende Virusinfektionen verliefen negativ. Lediglich die KBR auf Herpes simplex ergab ei-

nen Titeranstieg von 1:80 auf 1:320 +++, anschließend erfolgte ein Abfall auf 1:20. - Der Titerverlauf entsprach also einer Herpesinfektion, eventuell sogar einer Primärerkrankung, obwohl kein negatives Serum mehr gewonnen werden konnte.

Es würde wohl zu weit gehen, wollte man den extrem hohen Titer in direkten Zusammenhang mit den Beschwerden bzw. der Erkrankung bringen, obwohl der bekannte Neurotropismus des Herpes-Virus einen Zusammenhang auch nicht endgültig ausschließt. In der Literatur ist jedoch über eine derartige Herpesmanifestation nichts bekannt. -

Ein vorübergehend hoher Titer von 1:80 wurde auch bei einem 27 jährigen Patienten gefunden, der wegen einer infektiösen Mononucleose auf der Infektionsabteilung lag. Bei ihm traten während des Klinikaufenthaltes perioral die für die Herpes-Primärerkrankung typischen, vereinzelt stehenden Bläschen auf, nach einigen Tagen von einem Titeranstieg auf 1:80 gefolgt. Der Patient hatte früher nie unter Bläscheneruptionen gelitten. - Die Infektionsquelle dieser Erkrankung war vermutlich ein Patient im gleichen Zimmer, der zur selben Zeit ein Herpesrezidiv hatte. -

Ein Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und Titerhöhe läßt sich nicht nachweisen, wie der Vergleich zweier Versuchspersonen (Nr. 4 und Nr. 22) zeigt. Beide leiden oft und heftig unter rekurrierendem Herpes labialis. Während aber erstere einen relativ hohen und konstanten Antikörpertiter zeigt, liegt die Titerhöhe der anderen Versuchsperson konstant zwischen 1:5 und 1:10. Diese Höhe wird aber von anderen, die keine Herpes-Anamnese haben (z.B. Nr. 3), noch übertroffen. Alle diese Patienten hatten keine klinisch manifeste Primärerkrankung durchgemacht.

Der einzige Fall mit einer Primärerkrankung in früher Kindheit ist die Versuchsperson Nr. 9, die als 1 1/2 jähriges Kind an einer Stomatitis aphthosa erkrankte und in den letzten Jahren dreimal bei Erkältungen einen Her-

pes labialis hatte. Trotzdem weist der Titer, dessen Maximum bei 1:40 liegt, keine extreme Höhe auf. -

Als das interessanteste Ergebnis dieser Verlaufskontrollen muß aber gewertet werden, daß, entgegen den bisherigen Literaturangaben (u.a. BURNET, HALONEN), ein einmal positiv reagierendes Serum in der KBR durchaus wieder negativ werden kann. Von den 61 kontrollierten Seren zeigten nicht weniger als 19 ein Schwanken zwischen positiv und negativ. Selbst wenn die Reaktionen bei 1:5 als unspezifisches Mitreagieren bewertet und eliminiert würden, blieben noch 11 Seren übrig, die bei einer Untersuchung eine negative Reaktion zeigten, bei einer anderen aber einen Titer von 1:10 oder gar 1:20.

5. Krankengeschichten von Patienten mit erhöhtem Titer:

Bei den Titerverlaufskontrollen hatte sich herausgestellt, daß auch gesunde Personen im Serum einen relativ hohen Antikörper-Titer gegen Herpes simplex haben können. Jetzt sollte an Hand von Krankengeschichten geprüft werden, wie häufig eine Titererhöhung mit der Erkrankung des betreffenden Patienten in Zusammenhang zu bringen ist.

Mit Hilfe der Unterlagen des Medizinaluntersuchungsamtes aus der Zeit zwischen März 1964 und Januar 1966 wurden die in Frage kommenden Krankengeschichten ermittelt. Dabei wurden nur Ergebnisse berücksichtigt, die einen Titer von 1:20 oder höher zeigten. Nach den vorstehenden Verlaufskontrollen stellt zwar ein Titer von 1:20 einen völlig normalen Durchschnittswert dar; trotzdem sollte aber dieser Wert mit berücksichtigt werden, da bei dem in der Einleitung geschilderten Fall einer Herpes-Infektion der maximale Titerwert ebenfalls nur 1:20 betrug.

In den Unterlagen fanden sich Angaben über dreiundzwanzig Patienten, deren Werte in der KBR auf Herpes simplex bei 1:20 oder höher lagen. Abb. 9 gibt die Anzahl der Kranken-

geschichten für die einzelnen Altersstufen an.

Abbildung 9:

unter 10 J.	10 - 20 J.	20 - 30 J.	30 - 50 J.	über 50 J.
6	5	6	4	2

Dabei zeigt sich, daß der größte Teil des ausgewerteten Materials aus Krankengeschichten jüngerer Patienten bestand. Eine Übersicht über die Häufigkeit der Maximal-Titer in den verschiedenen Altersstufen gibt Abb. 10. In allen Aufstellungen sind die Fälle I und II von Seite 1 und 30 enthalten.

Abbildung 10:

Alter	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
unter 10 J.	2	2	-	2	-
10 - 20 J.	3	1	-	-	1
20 - 30 J.	4	1	1	-	-
30 - 50 J.	2	1	-	1	-
über 50 J.	-	-	2	-	-
insgesamt:	11	5	3	3	1

Von den dreiundzwanzig Fällen zeigten also elf nur einen maximalen Titer von 1:20 und fünf den ebenfalls kaum erhöhten Titer von 1:40. Nur sieben Krankengeschichten wiesen einen stark erhöhten Wert von 1:80 oder mehr auf.

Abb. 11 ist eine Aufstellung der Krankheitsfälle mit maximaler Titerhöhe und der von der Klinik gestellten Diagnose.

Abbildung 11:

Nr.	Name	Alter	maxim.Titer	Diagnose
1.	E.H.♀	25 J.	1:20 +++	Mumps-Meningitis
2.	J.K.♂	26 J.	1:20 ++	Herpes-Meningitis
3.	W.K.♂	33 J.	1:20 ++	Herpes-Radiculoneur.
4.	M.K.♂	6 J.	1:20 ++	Verd. Auf Encephal.
5.	B.K.♀	3 J.	1:20 +	Fieberkrampf
6.	K.K.♀	20 J.	1:20 ++	infekt. Mononucleose
7.	R.R.♂	28 J.	1:20 +	Verd. auf Meningoe encephalitis
8.	W.S.♂	45 J.	1:20 +++	Polyneuritis
9.	I.S.♀	18 J.	1:20 ++	Mening. serosa, ECHO 9
10.	M.T.♀	21 J.	1:20 ++	ungeklärter Kopfschmerz
11.	R.Z.♀	5 J.	1:20 +++	Mening. purulenta
12.	K.K.♀	23 J.	1:40 ++	Influenza-Virus-Enceph.
13.	N.M.♂	10 J.	1:40 +++	Osteomyelitis
14.	M.M.♀	3 J.	1:40 ++++	Fieberkrampf
15.	I.S.♀	40 J.	1:40 ++	Virus-Enc.mening.
16.	B.Z.♀	2 J.	1:40 ++++	Masern
17.	L.B.♀	53 J.	1:80 ++	Stomatitis aphth.
18.	M.H.♀	63 J.	1:80 ++	Mening. purulenta
19.	O.M.♂	24 J.	1:80 ++	Krratitis dendrit.
20.	D.K.♂	10 J.	1:160 +++	Vir.-Radiculoneur.
21.	G.M.♀	4 J.	1:160 ++	Verschluß d. Art. cer.
22.	O.R.♀	39 J.	1:160 ++	Tu. im 4. Ventrikel
23.	E.B.♀	18 J.	1:320 ++	(siehe Fall II. S. 30)

a) Patienten mit maximalem Titer von 1:20:

Von den elf zu dieser Gruppe gehörenden Patienten geben die meisten in ihrer Krankengeschichte keinen Anhalt für eine Herpesinfektion. - Nr. 3 der Tabelle - Herpes-Radiculoneuritis - entspricht dem in der Einleitung erwähnten Fall I. Interessant ist, daß sich in dieser Gruppe ein weiterer, in der Diagnosestellung ähnlich problematischer Fall fand (Nr.2); er soll als Fall III kurz dargestellt werden.

Fall III: Der 26 jährige Patient J.K. befand sich vom 30.4. bis 15.10.1964 in stationärer Behandlung.

Eine Woche vor der Einweisung traten Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen auf, später Erbrechen, Fieber, Lichtempfindlichkeit und Augenschmerzen. Bei der Aufnahme bestanden Temperaturen von über 38°C, Kribbeln in den Extremitäten, Kopfschmerzen in der linken Hemisphäre und ein mäßiger Meningismus.

Die Lumbalpunktion ergab 500/3 Zellen (Lymphocyten), die Pandy-Reaktion war positiv; Liquorzucker 36 mg% bei 62 mg% Blutzucker; Gesamteiweiß 95,2 mg%.

Im weiteren Verlauf stieg die Zellzahl auf 2015/3 Zellen; Pandy ++, Nonne-Apelt +; Gesamt-Eiweiß 129,5 mg%; Liquorzucker 38 mg% bei 118 mg% Blutzucker. -

Da auf Grund des niedrigen Liquorzuckers bei lymphocytärer Pleocytose und des langsamen Krankheitsbeginns eine tuberkulöse Meningitis nicht ausgeschlossen war, wurde eine spezifische Therapie eingeleitet, nach wiederholt negativen Ergebnissen aber wieder abgesetzt. Es mußte sich also um eine Virus-Meningitis handeln.

Die serologischen Untersuchungen auf Poliomyelitis, infektiöse Mononucleose, Mumps, lymphocytärer Choriomeningitis, Listerien, Grippe, Leptospiren und Coxsackieviren verliefen negativ. Lediglich für Herpes zeigte sich ein Titeranstieg von negativen Werten auf 1:20 ++ mit anschließendem Titerabfall. Es besteht also der Verdacht, daß es sich um eine Herpesvirusmeningitis gehandelt hat. Eine Virusanzüchtung gelang nicht. - Der weitere Verlauf war komplikationslos.

Die Diagnose ist in diesem Fall besonders fraglich, da sie nur unter Ausschluß anderer Möglichkeiten gestellt werden konnte. Es konnte weder das Herpes-Virus isoliert, noch ein markanter Titeranstieg nachgewiesen werden. Zwar entspricht der Anstieg von negativen Werten auf 1:20 den zu einer Diagnose geforderten Kriterien (DRACHMAN; JOCHHEIM und KOCH u.a.), aber wie sich unter 4. in den Titerverlaufskontrollen zeigte, kommt ein Anstieg in dieser Größenordnung auch bei gesunden Personen durchaus vor (Abb.7; Nr. 6,14,17,19,21). - Das gleiche Problem stellt sich auch im Fall I (S.1), obwohl dabei die Diagnose schließlich durch die Virusisolierung gefestigt werden konnte. - Eine ganz andere Deutung dieses Falles soll später in der Diskussion besprochen werden.

Die Krankengeschichten der übrigen Patienten dieser Gruppe sind im Rahmen dieser Arbeit uninteressant, da sich keine Verbindung zu einer Herpeserkrankung feststellen ließ.

b) Patienten mit erhöhtem oder sehr hohem Titer:

Unter den restlichen zwölf Krankengeschichten finden sich wiederum mehrere Fälle, bei denen eine Beziehung zu einer Herpesinfektion unwahrscheinlich erscheint. Vor allem kann bei Kindern ein Titerwert von 1:40 noch als normal gelten, da bei ihnen meist die Primärinfektion noch nicht lange zurückliegt. -

In drei Fällen jedoch bestand bei erhöhtem Titer ein nachgewiesener Zusammenhang mit einer Herpeserkrankung (Nr. 17, 19 und 22 der Abb. 11); in vier weiteren Fällen wurde die Möglichkeit einer Herpesinfektion erwogen, konnte jedoch nicht oder nicht endgültig geklärt werden (Nr. 15,20,21, 23).

Bei den geklärten Fällen handelte es sich um eine Stomatitis herpetica einer 53 jährigen Patientin (Nr. 17, Fall IV), eine Keratitis dendritica eines 24 jährigen Patienten, der wegen einer Lues II in stationärer Behandlung war (Nr.19)

und um eine Herpeserkrankung mit Bläscheneruptionen einer Patientin (Nr.22), die wegen eines Lindau-Tumors im 4. Ventrikel in der Klinik lag.

Von diesen einwandfrei diagnostizierten Fällen soll nur einer kurz dargestellt werden, der wegen des relativ hohen Alters der Patientin zuerst die Diagnose Stomatitis aphthosa fraglich erscheinen ließ.

Fall IV: Die 53 jährige Patientin L.B. kam wegen schwerer entzündlicher Erscheinungen an der Mundschleimhaut, vor allem im Vestibulum oris, am Zungenrand, weichen Gaumen und Epiglottis zur stationären Aufnahme. Gleichzeitig bestand ein Epiglottis- und Aryödem. - Das Krankheitsbild wurde als Stomatitis aphthosa gedeutet und eine konservative Therapie mit Antibiotica, Corticoiden und Vitaminen eingeleitet. Daraufhin trat eine Besserung der Beschwerden ein. - Nach Absetzen der Therapie erfolgte wieder Verschlechterung mit weiteren Effloreszenzen am Stamm und an den Extremitäten. Im Blut trat eine zunehmende Eosinophilie auf. Der zugezogene Dermatologe äußerte den Verdacht einer Herpes simplex-Infektion. Die KBR auf Herpes simplex war 1:80, die kulturelle Mundflora ergab keinen Befund. Nach Besserung der Beschwerden erfolgte die Entlassung, nach wenigen Tagen jedoch erneute Aufnahme wegen der gleichen Beschwerden. Die Patientin wurde daraufhin in die Hautklinik überwiesen. Wenige Tage später gelang über Eieranzüchtung im Untersuchungsamt der Nachweis von Herpesviren im Bläscheninhalt.

In diesem Fall war also der erhöhte Titer bei der Schwere des Krankheitsbildes durchaus verständlich.

Desgleichen konnten die Titererhöhungen der Patientin Nr. 19 und 22 der Tabelle durch das klinische Erscheinungsbild einwandfrei geklärt werden. -

Größere Schwierigkeiten ergaben sich bei den Fällen Nr. 15, 20, 21 und 23. Die Patientin Nr. 23 entspricht dem auf S. 30 geschilderten Fall II, bei dem der extreme Titeranstieg auf 1:320 nicht geklärt oder gar in Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht werden konnte.

Die Patienten Nr. 15, 20 und 21 litten alle an einer Erkrankung des Zentralnervensystems, deren Ätiologie aber in allen drei Fällen nicht endgültig geklärt werden konnte. Die Fälle sollen hier geschildert und die Möglichkeit einer Herpesinfektion erwogen werden.

Fall V: Die 40 jährige Patientin I.S. (Nr. 15) war am 7.8.63 in Süddeutschland mit Kopfschmerzen, Erbrechen und Temperaturen von 39°C erkrankt. Am 14.8. wurde sie in ein Krankenhaus eingewiesen, da Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Wortfindungsstörungen, zeitliche und örtliche Desorientiertheit und Benommenheit bestanden. Die Lumbalpunktion ergab 216/3 Zellen (Lymphocyten), Pandy und Nonne-Apelt +, Liquorzucker 120 mg% bei 150 mg% Blutzucker. Unter Pyramidon und Paraxin entfieberte die Patientin.

Am 9.10.63 wurde die Patientin nach Berlin ins Krankenhaus Westend verlegt. Bei der Aufnahme bestanden Wortfindungsstörungen, fehlendes Erinnerungsvermögen, fehlendes Personenerkennen, Doppelbildersehen und Alexie. Das Reflexverhalten und der sonstige neurologische Status waren unauffällig. Die Lumbalpunktion ergab nur noch 15/3 Zellen (Lymphocyten), der Liquorzucker betrug 65 mg% (Blutzucker 70 mg%), Gesamt-Eiweiß 102 mg%. Im EEG zeigte sich eine leichte cerebrale Allgemeinschädigung mit temporal links gelegener Herdschädigung. -

Bei den serologischen Untersuchungen zeigte sich für Herpes ein Titer von 1:40 ++ und für Coxsackievirus B4 ein konstanter Titer von 1:64. - Ob es sich bei diesen Werten um eine mit dieser Encephalomeningitis zusammenhängende Titererhöhung oder um eine la-

tente Durchseuchung handelte, konnte nicht unterschieden werden, da in dem ersten Krankenhaus keine derartigen Untersuchungen durchgeführt worden waren und daher kein Titeranstieg beobachtet werden konnte.

Unter der Behandlung mit Bettruhe, Decortilen und Multibionta gingen die Beschwerden zurück. Das EEG zeigte bei der Entlassung noch eine leichte cerebrale Allgemeinschädigung, aber keinen Herdbefund mehr.

In diesem Fall liegt die Schwierigkeit bei der Diagnosestellung also in den fehlenden serologischen Werten aus dem Anfangsstadium der Erkrankung, die erst eine Differentialdiagnose zwischen einer Cocksackie- und einer Herpeserkrankung erlauben würden, - Die klinische Symptomatik, vor allem die Herdsymptomatik im Temporallappen, würde allerdings sehr gut in das häufig geschilderte Bild einer Herpes-Encephalitis passen. Eine sichere Diagnose läßt sich aber allein daraus und aus dem kaum erhöhten Titer von 1:40 ++ nicht stellen. -

Fall VI: Der 10 jährige D.K. erkrankte am 20.11.63 an einem "grippalen Infekt" und war nach vier Tagen wieder beschwerdefrei. - Am 2.12.63 klagte er über Wadenschmerzen beiderseits und Unsicherheit beim Gehen, außerdem zunehmende Schwäche der Extremitäten mit Kraftherabsetzung der Ober- und Unterschenkel. Am 7.12. waren die Muskelreflexe an beiden Unterschenkeln erloschen, es traten aber keine Sensibilitätsdefekte auf. Die Zunahme der schlaffen Lähmung erfolgte aufsteigend.

Die Lumbalpunktion am 6.12. ergab 11/3 Zellen, normale Eiweißwerte; am 9.12. 15/3 Zellen. Pandy-Reaktion war positiv, Liquor-Eiweiß 50 mg%, Liquorzucker 69 mg% bei 90 mg% Blutzucker. - Es trat zunehmende respiratorische Insuffizienz und Benützung der Atemhilfsmuskeln auf; außerdem bestanden Paresen an der Rumpf- und Extremitäts-

muskulatur beiderseits, an den Beinen stärker als an den Armen. Die Hirnnerven waren unauffällig, BSR und TSR nur schwach, RPR nicht auslösbar. PSR und ASR waren ebenfalls nicht auslösbar. Am 12.12. trat eine Besserung der respiratorischen Insuffizienz ein, und die Paresen bildeten sich zurück. - Das Differentialblutbild zeigte 66% Lymphocyten. -

Von den serologischen Untersuchungen zeigten nur die KBR auf Mumps (1:320, 1:160, 1:40, 1:20) und die KBR auf Herpes simplex (1:20, 1:160, 1:160, 1:10) ein positives Ergebnis.

Die Diagnose der Klinik lautete Polyradiculitis nach Mumpsinfektion (evtl. Herpesinfektion).

In diesem Fall liegt die Problematik wie in Fall V in der Differentialdiagnose zwischen zwei Virusinfektionen, die beide eine starke Titererhöhung in der KBR bewirkt hatten. Zweifellos lagen zur Zeit der Erkrankung beide Infektionen noch nicht lange zurück, vermutlich liefen sie beide kurz hintereinander ab (Differenz ca. 2 - 3 Wochen), obwohl klinisch kein Zeichen einer Parotitis zu finden war. Eine Radiculoneuritis ist bei beiden Virusinfektionen selten und kann in ihrer Symptomatik auch nicht die Differentialdiagnose erleichtern. Da keine Virusisolierung aus dem Liquor versucht wurde, muß die endgültige Diagnose offenbleiben. -

Fall VII: Bei der 3 jährigen G.M. traten Anfang Juni 1965 eine schlaffe Lähmung der linken Körperhälfte und gleichzeitig eine Facialisparese und Hyporeflexie links auf, die nach einer Woche in eine spastische Hemiparese mit Hypertonus und Hyperreflexie übergingen. Das EEG zeigte rechts ein schwer verändertes, stark frequenzerniedrigtes Bild.

In der Angiographie zeigte sich ein Verschluß der Arteriae cerebri anterior et media, deren Ursache nicht endgültig geklärt wurde. Eine Hirnembolie erschien ausgeschlossen; dagegen wurde eine aller-

gisch-fibrinoide Verquellung und Proliferation der Gefäßintima, hervorgerufen durch Bakterientoxine, als Diagnose erwogen.

Der Herpes-Titer in der KBR war zuerst auf 1:160++ erhöht, blieb längere Zeit konstant und sank dann über 1:80 auf 1:10 ab. - Da bei Zellkulturen kein cytopathogenes Agens gefunden wurde, schloß man eine Herdencephalitis durch Enteroviren als Krankheitsursache aus. - Das Kind wurde schließlich mit schweren Defekten in eine orthopädische Klinik verlegt. -

Da in diesem Fall der auf 1:160 erhöhte Titer in der KBR auf Herpes simplex der einzige Laborhinweis auf eine mögliche Ursache der Erkrankung, d.h. des Gefäßverschlusses, war, erscheint der Ausschluß einer Herdencephalitis nur wegen des negativ ausgefallenen Anzüchtungsversuches als etwas voreilig. Die Möglichkeit dieser Krankheitsgenese müßte doch erwogen werden, zumal für eine andere Herpesinfektion zu der Zeit, die den stark erhöhten Titer rechtfertigen würde, kein Anhalt vorlag. Selbstverständlich müßten zur Diagnose Herpes-Encephalitis noch mehr Kriterien erfüllt werden (Einschlußkörperchen im bioptischen Material, Virusanzüchtung u.a.). Diese weiterführende Diagnostik wurde in diesem Fall aber nicht betrieben, da ja das Krankheitsbild nur von den Folgeerscheinungen der ursächlichen Erkrankung geprägt wurde.

Die dargestellten Fälle zeigen noch einmal deutlich die Problematik in der Diagnose von Herpes-Erkrankungen. Die starke Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Herpes-Virus und die teilweise auch bei Gesunden sehr hohen Titer erschweren sehr die Beurteilung von erhöhten Titerwerten. Eine Entscheidung ist vor allem nur dann möglich, wenn bereits in den ersten Tagen der Erkrankung eine Serumprobe untersucht wird, um so einen eventuellen markanten Ti-

teranstieg nachweisen zu können. -

Diese Hilfe in der Diagnosestellung versagt aber, wenn die serologischen Untersuchungen zweier verschiedener Viren diesen Anstieg zeigen (Fall V und VI). Hierbei muß dann der Zeitfaktor berücksichtigt werden, da bekannt ist, daß Superinfektionen bei durch vorangegangenen Infekt geschwächtem Organismus nicht selten sind. Gibt auch die klinische Symptomatik keinen Hinweis, dann kann letzten Endes nur die Viruszüchtung oder die Biopsie die differentialdiagnostische Entscheidung bringen. Da diese ausführliche Diagnostik aber für viele Kliniken sicher schlecht durchführbar ist, und die exakte Virusidentifikation wegen der zur Zeit noch mangelhaften virustatischen Therapie mehr akademischen als praktischen Wert hat, wird wohl die Diagnose in vielen Fällen schließlich doch offen bleiben müssen.

D. S C H L U S S F O L G E R U N G E N :

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten des Titers in der Komplementbindungsreaktion (KBR) auf Herpes simplex untersucht. Außerdem wurden Krankengeschichten mit erhöhtem Herpes-Titer auf eine Verbindung zu einer Herpes-Infektion geprüft.

Von 61 Versuchspersonen verschiedenen Alters wiesen bei den serologischen Untersuchungen 37 = 61% einen positiven Ausfall der KBR auf Herpes simplex auf; bei den Jugendlichen lag der Durchseuchungsgrad etwas niedriger, bei den älteren Versuchspersonen höher. Es kommen also auch im Erwachsenenalter noch Herpes-Primärinfektionen vor.

Der Durchseuchungsgrad von 61% ist im Vergleich zu den Ergebnissen aus dem angloamerikanischen Raum und aus Süddeutschland (s. Abb. 4, S. 25) verhältnismäßig gering, allerdings wurden von australischen und nordeuropäischen Autoren noch niedrigere Werte angegeben. - Sicher spielen bei der Höhe des Durchseuchungsgrades, ebenso wie bei der Häufigkeit der Erkrankung an Stomatitis herpetica,

soziale Faktoren eine große Rolle.

Die 61 Versuchspersonen wurden bei Beginn der Untersuchungen nach einer Herpes-Anamnese, Primärerkrankung und/oder rezidivierende Bläschen, befragt. Dabei ergab sich, daß von den 14 Jugendlichen, die einen positiven Titer aufwiesen, 7 = 50% unter rekurrierenden Aphthen im Lippen-Nasen-Bereich litten; von den Personen zwischen 30 und 50 Jahren nur 33% und von den über 50 jährigen nur ca. 28%. Aus diesem Ergebnis läßt sich schließen, daß mit zunehmendem Alter die Rezidivhäufigkeit nachläßt, und daß längere Zeit zurückliegende Bläscheneruptionen den Patienten nicht mehr in Erinnerung waren. Die anamnestischen Angaben wirkten bei vielen der älteren Befragten recht unsicher und sind nur mit Zurückhaltung zu bewerten.

Den wichtigsten Teil der Untersuchungen stellten die Titerverlaufskontrollen dar. Innerhalb eines halben Jahres wurden die Seren der Versuchspersonen mehrmals auf Antikörper gegen Herpes simplex geprüft, um eventuelle Änderungen der Titerhöhe festzustellen.

Es zeigte sich, daß die Titerhöhe bei Jugendlichen meist höher liegt als bei älteren Personen. So hatten von den Jugendlichen 64% einen maximalen Titer von 1:20 oder höher, von den Personen über 50 Jahre dagegen nur 28%. Mit zunehmendem Alter scheint also die Titerhöhe abzusinken.

Ein Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und Titerhöhe ließ sich nicht feststellen. Das entspricht auch der Erfahrung, daß sich der Titer während einer Bläscheneruption nicht ändert.

Als interessantestes Ergebnis der Untersuchungen muß gewertet werden, daß von den 37 positiven Seren 19 = ca. 50% ein Schwanken zwischen positiven und negativen Werten zeigten. Diese Tatsache steht im Widerspruch zu der Meinung vieler Autoren (BURNET, WILLIAMS, HALONEN u.a.) und Lehrbücher, die angeben, daß nach einmal erfolgter Infektion mit dem Herpes-Virus die komplementbindenden Antikörper zeitlebens nachweisbar bleiben.

Bei mehreren Personen traten Titerveränderungen zwischen negativ und 1:20 ++++ auf, ein Unterschied, der eigentlich schon eine Herpes-Infektion anzeigen soll.

Nach diesem Ergebnis müssen Diagnosen von Herpes-Infektionen, die nur auf einem Titeranstieg in der KBR von negativ auf 1:20 beruhen, als sehr fraglich erscheinen, wenn sie nicht durch die klinische Symptomatik oder durch Virusisolierung unterstützt werden. Jedoch scheinen Fälle von Primärinfektionen mit so geringem Titeranstieg vorzukommen, wie Fall I, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, zeigt. Bei diesem Patienten, der an einer Polyradiculoneuritis erkrankt war, wurde als einziges positives serologisches Ergebnis ein Herpes-Titeranstieg auf 1:20 +++ gefunden. Später wurde die Diagnose einer Herpeserkrankung durch die gelungene Virusisolierung aus dem Liquor bekräftigt.

Allerdings ist auch eine andere Erklärung dieser Befunde möglich. Schon in den zwanziger und dreißiger Jahren konnten BASTAI und BUSACCA, KNAUER und JAENSCH und andere Autoren Herpes-Viren im Speichel und Liquor völlig gesunder Personen nachweisen, wenn auch diese Befunde relativ selten waren. Zusammen mit den Ergebnissen der Titer-Verlaufskontrollen, die größere Titerveränderungen als normal erscheinen lassen, könnten also die Laborbefunde bei diesem Patienten lediglich einen Zufallsbefund darstellen. - Ein Hinweis auf eine andere Ätiologie der Erkrankung war nicht vorhanden. -

An Hand von Krankengeschichten von Patienten mit erhöhtem Herpes-Titer sollte geprüft werden, wie oft eine Titererhöhung mit einer klinisch manifesten Herpes-Infektion zusammenfällt, und wie oft die Möglichkeit einer herpetischen Ätiologie der Erkrankung des betreffenden Patienten in Betracht gezogen werden muß. Letzteres betrifft vor allem die Fälle von Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Von 23 Krankengeschichten konnte in drei Fällen (ein-

schließlich Fall I) die Herpes-Infektion virologisch gesichert werden, in einem Fall lag eine klinisch einwandfrei erkennbare Herpeserkrankung mit perioraler Bläschenbildung vor. In dem Fall eines 26 jährigen Patienten, der an einer Virusencephalitis erkrankt war (Fall III), bestand der Verdacht einer Herpes-Encephalitis, da ebenfalls ein Titeranstieg in der KBR auf Herpes den einzigen positiven Laborbefund darstellt. - In vier weiteren Fällen wurde die Möglichkeit einer Herpes-Infektion differentialdiagnostisch erwogen, konnte aber nicht endgültig geklärt werden. -

Die immer wieder auftretende Unsicherheit in der Diagnosestellung einer Herpeserkrankung nur auf Grund der KBR-Ergebnisse zeigt, daß die Aussagekraft dieser serologischen Untersuchung nicht ausreicht, um eine Herpeserkrankung klar zu beweisen. Zu einer einwandfreien Herpes-Diagnose - vor allem bei Erkrankungen des ZNS, die in dieser Beziehung das größte Problem darstellen - gehört deshalb, neben dem Nachweis pathologisch-anatomischer Veränderungen im bioptischen oder autoptischen Material, der Virusnachweis.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G :

1. Seren von 61 Versuchspersonen verschiedenen Alters wurden mit der Komplementbindungsreaktion auf Antikörper gegen das Herpes-simplex-Virus untersucht. Dabei ergab sich ein durchschnittlicher Durchseuchungsgrad von 61%.
2. Von den 37 Personen, die einen positiven Herpes-Titer aufwiesen, litten 14 an rezidivierendem Herpes labialis; von den Jugendlichen waren 50% Rezidivträger, von den älteren Personen nur 28%. Die Rezidivhäufigkeit nimmt also mit zunehmendem Alter ab.
Die Titerhöhe erwies sich als unabhängig von der Rezidivhäufigkeit.

3. Es wurden bei den Versuchspersonen sechs Monate lang Titerverlaufskontrollen durchgeführt. Dabei zeigte sich meist bei den Jugendlichen ein höherer und konstanterer Titer (64% wiesen einen maximalen Titer von 1:20 oder höher auf) als bei den Versuchspersonen über 50 Jahre (28%). Die Titerhöhe sinkt also mit zunehmendem Alter ab. -
- 19 der 37 positiven Seren wiesen zwischenzeitlich ein negatives KBR-Ergebnis auf. Bei mehreren Personen wurden im Laufe der Untersuchungen größere Titerveränderungen beobachtet, ohne daß es zu Krankheitserscheinungen gekommen wäre.
4. 23 Krankengeschichten mit erhöhtem Herpes-Titer wurden nach Hinweisen auf eine Herpes-Infektion untersucht. In vier Fällen konnte eine solche sicher diagnostiziert werden; in fünf weiteren bestand der Verdacht einer herpetischen Ätiologie der Erkrankung, eine endgültige Diagnose konnte jedoch nicht gestellt werden. Die übrigen Fälle geben keinen Anhalt für eine Herpeserkrankung.

P. Literatur:

1. ADAIR, C.V., R.L. GAULD, and J.E.SMADEL: "Aseptic meningitis; a disease of diverse etiology: clinical and etiological studies on 864 cases".- *Ann.Int.Med.* 39, 675 (1953)
2. AFZELIUS-ALM, C.: "Aseptic (non-bacterial) encephalomeningitides in Gothenburg 1932-1950".- *Acta Med.Scand.* 140, Suppl. 263 (1951)
3. ANDERSON, K.: "Pathogenesis of Herpes simplex infection in chick embryos".- *Amer.J.Path.* 16, 137 (1940)
4. ANDERSON, K.: "The encephalitigenic property of Herpes simplex". - *Science* 90, 497 (1939)
5. ANDERSON, K. and J. HAMILTON: "Epidemiology of primary Herpes simplex infection".- *Med.J.Austr.* 1, 308 (1949)
6. ANDREWES, C.H. and E.A. CARMICHAEL: "A note on the presence of antibodies to Herpes virus in postencephalitic and other sera". - *Lancet* 218, 857 (1930)
7. ARMSTRONG, C.: "Herpes simplex virus recovered from the spinal fluid of a suspected case of lymphocytic choriomeningitis". - *Public Health Report* 58, 16 (1943)
8. AVIT-SCOTT, J.: *Lancet* I, 972 (1931)
9. BAKER, W.A.J., A.M. LAWTON, and K. MCCARTHY: "Primary generalized infection causes by Herpes simplex virus". - *Brit. Med.J.* 2, 1334 (1952)
10. BALDUCCI, D., D.A.J. TYRELL, and C.H. Stuart-HARRIS: "Complementfixing antigens of Herpes simplex virus". - *Arch.f. d. ges. Virusfsg.* 7, 28 (1956)
11. BAKER, L.P. and E.S. HALLINGER: "Systemic Herpes simplex (Kaposi's varicelliform eruption)". - *J.A.M.A.* 135, 149 (1947)
12. BASTAI, P. und A. BUSACCA: "Über die Pathogenese des Herpes febrilis". - *Klin.Wschr.* 3, 147 (1924)
13. BAUMGARTNER, G.: "Infektionsversuche mit isolierten oxychomatischen Einschlüssen des Herpes". - *Schweiz.Med. Wschr.* 16, 759 (1935)
14. BAYRAKTOR, Y.: "Über eine virologisch und serologisch geklärte Herpeskomplikation bei Meningokokkenmeningitis". - *Z.Kinderklinik* 78, 630 (1956)
15. BEDSON, S.P. and J.O.W.BLAND: "Complement fixation with filterable viruses and their antsera". - *Brit.J.Exp.Path.* 10, 393 (1929)
16. BEDSON, S.P. and G.L. Crawford: "Immunity in experimental Herpes". - *Brit.J.Exp.Path.* 8, 138 (1927)
17. BERRY, G.P. and H.B. SLAVIN: "Studies on herpetic infections in mice: I. Passive protection against virus inoculated intranasally". - *J. Exp.Med.* 78, 305 (1943)

18. BLACK, W.C.: "The etiology of acute infections gingivostomatitis". - J.Pediatr. 20, 145 (1942)
19. BLANC, G. et J.CAMINOPETROS: C R.Soc.Biol.(Paris) 84, 859 (1921)
20. BLANK, H., C.F. BURGOON, L.L. Coriell, and T.F. Mc N. SCOTT: "Recurrent aphthous ulcers". - J.A.M.A. 142, 125 (1950)
21. BLANK, H. and G. RAKE: "Viral and rickettsial diseases of the skin, eye, and mucous membranes of man". - Churchill, London 1955
22. BLOEDHORN, A., A. STAMMLER, R. ACKERMANN und W. SCHEID: "Herpes simplex Encephalitis des Erwachsenen mit tödlichem Ausgang" Dtsch.Med.Wschr. 87, 1247 (1962)
23. BRAIN, R.T.: "Clinical vagaries of the Herpes virus". - Brit.Med.J. 1, 1061 (1956)
24. BRAIN, R.T.: "The demonstration of herpetic antibodies in human sera by complement-fixation and the correlation between it's presence an infection with Herpes virus". - Brit.J.Exp.Path. 13, 166 (1932)
25. BRAIN, R.T., R.C.B. PUGH, and J.A. DUDGEON: "Adrenal necrosis in generalized Herpes simplex". - Arch.Dis.Child. 32, 120 (1957)
26. BROWN, J.A.H.: "Studies on the antigenic structure of Herpes simplex virus". - Brit.J.Exp.Path. 34, 290 (1953)
27. BUDDINGH, G.J., D.J. SCHRUM, J.C. Lanier, and G.J.GUIDRY: "Studies of natural history of Herpes simplex infections". - Pediatrics 11, 595 (1963)
28. BURNET, F.M. and D. LUSH: "Herpes simplex: studies on the antibody content of human sera". - Lancet I, 629 (1939)
29. BURNET, F.M. and D. LUSH: "The inactivation of Herpes virus by immune sera: experiments using the chorio-allantoic technique" J.Path.and Bact. 48, 275 (1939)
30. BURNET, F.M. and S.W. WILLIAMS: "Herpes simplex: new point of view". - Med.J.Austr. 1, 637 (1939)
31. Mc CORDOCK, H.A. and M.G. SMITH: "Intranuclear inclusions: incidence and possible significance in whooping cough and in a variety of other conditions". - Amer.J.Child. 47, 771 (1934)
32. COWDRY, E.V.: "The problem of intranuclear inclusions in virus disease". - Arch.Path. 18, 527 (1934)
33. COWDRY, E.V. and G.H. SCOTT: "A comparison of certain intranuclear inclusions found in the livers of dogs without history of infection with intranuclear inclusions, characteristic of the action of filtrable viruses". - Arch. Pth. 9, 1184 (1930)
34. CROUSE, H.V., L.L. CORIELL, H. BLANK, and T.F.M. SCOTT: "Cytochemical studies on the intranuclear inclusions of Herpes simplex" J. Immunol. 65, 119 (1950)

35. DASCOMB, H.E., C.V. ADAIR and N. ROGERS: "Serologic investigations of herpes simplex virus infections". - J. Lab.Clin.Med. 46, 1 (1955)
36. DAWSON, J.R.: "Herpetic infection of the chorio-allantoic membrane of the chick embryo". - Amer.J.Path. 2, 1 (1933)
37. DODD, K., C. JOHNSTON, and G.J. BUDDINGH: "Herpetic stomatitis". - Am.J.Dis.Child. 58, 907 (1939)
38. DODD, K. und J. RUCHMAN: " Herpes simplex virus not etiological agent of recurrent stomatitis". - Pediatrics 5, 883 (1950)
39. DODGE, P.R. and C.W. CURE: "Acute encephalitis with intranuclear cellular inclusions". - New Engl.J.Med. 255, 849 (1956)
40. DOERR, R.: Klin.Monatsblätter d. Augenheilk. 65, 104 (1920)
41. DOERR, R.: "Herpes simplex Virus". - Handbuch der Virusforschung. Wien, Vol. 1, 41 (1938)
42. McDOUGAL, R.A., P.R. BEAMER, and St.HELLERSTEIN: "Fatal Herpes simplex hepatitis in a newborn infant". - Amer.J.-Clin.Path. 24, 1250 (1954)
43. DRACHMAN, D.A., and R.D. ADAMS: "Herpes simplex and acute inclusion body- encephalitis". - Arch.of Neurol. 7, 1 (1962)
44. DRAHEIM, J.H. and E. RODANICHE: "Herpes simplex encephalitis: report of a case". - Amer.J.Clin.Path. 22, 1077 (1952)
45. DUGEON, J.A.: "A complement - fixation test for Herpes simplex infection". - J.Clin.Path. 3, 239 (1950)
46. EILAND, N.: "Herpes simplex: a statistical and clinical investigation based on 669 patients". - Dermatologica (Basel) 130, 101 (1965)
47. EVANS, C.A., U.S. BOLIN, and R.S. STEVES: A.M.A.Arch.Derm. Syph. 51, 134 (1945)
48. FINBERG, C. and R.S. EASTON: "Generalized cutaneous Herpes simplex: report of a case complicating meningococcaemia". - J.Pediatr. 41, 188 (1952)
49. FISHER, J.W. and J.W. PATRICK; "The isolation of Herpes simplex virus from a case of polioencephalitis". - Canad. J.Assoc. 57, 260 (1947)
50. FLEXNER, S. and H. Amoss: "Contributions to the pathology of experimental virus encephalitis. II. Herpes strains of encephalitogenic viurs." - J.Exp.Med. 41, 233 (1925)
51. FLORMANN, A.L. and MINDLIN, R.L.: "Generalized Herpes simplex in an eleven-day-old premature infant". -Amer.J.Dis. Child. 83, 481 (1952)
52. FLORMAN, A.L. and F.W. TRADER: "A comparative study of pathogenicity and antigenicity of four strains of Herpes simplex" J.Immunol. 55, 263 (1947)
53. FRANCE, N.E. and N.J. WILMERS: "Herpes simplex hepatitis and encephalitis in newborn twins". - Lancet I, 1181 (1953)

54. FRANKL, J.: "Nouvelles données sur la radiothérapie de l'herpès récidivant". - Ann. Derm.Syph.(Paris) 9, 168 (1949)
55. GÄDECKE, R.: "Die inapparente Virusinfektion und ihre Bedeutung in der Klinik". - Springer Verlag (1957)
56. GAJDUSEK, D.C., M.L. ROBBINS, and F.C. ROBBINS.: "Diagnosis of Herpes simplex infections by complement-fixation test". - J.A.M.A. 149, 235 (1952)
57. GAY, F.P. and M. HOLDEN: "Isolation of a Herpes virus from several cases of epidemic encephalitis". - Proc. Soc.Biol. and Med. 30, 1051 (1933)
58. GEME, J.W.St., J.T. PRINCE, B.A. BURKE, R.A. GOOD, and W. KRIVIT: "Impaired cellular resistance to Herpes simplex virus in Wiskott-Aldrich-Syndrome". - New.Engl.J. Med. 273, 229 (1965)
59. GILDEMEISTER, E. und J. AHLFELD: "Experimentelle Studien mit Herpesvirus an der weißen Maus". - Zbl.Bakt. I. 139, 325 (1937)
60. GINDER, D.R. and C.M. WHORTON: "Herpes simplex encephalitis". - J.Pediatr. 39, 298 (1951)
61. GOLD, E. P. WILDY, and D.H.WATSON: "The development of infectiosity, antigens, and particles in Herpes infected cells". - J. Immunol. 91, 666 (1963)
62. GOOD, R.A. and B. CAMPBELL: "Precipitation of latent Herpes simplex encephalitis by anaphylactic shock". - Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 68, 82 (1948) and 59, 305 (1945)
63. GOODPASTURE, E.W.: "Intranuclear inclusions in experimental Herpes lesions of rabbits". - Am.J.Path. I, 1 (1925)
64. GOODPASTURE, E.W.: "Herpetic infections, with special reference to involvement of the nervous system". - Medicine 8, 223 (1929)
65. GOODPASTURE, E.W. and O. TEAGUE: "Experimental production of herpetic lesions in organs and tissues of the rabbit". - J.Med.Res. 44, 121 (1923)
66. GOODPASTURE, E.W. A.M. WOODRUFF, and G.J. BUDDINGH: "The cultivation of vaccine and other viruses in the chorio-allantoic membrane of chick embryo". - Science 74, 371 (1931)
67. GREENBAUM, S.S. and M.J. HARKINS: "Experimental studies on immunity in Herpes simplex". - Arch.Derm.Syph. 11, 789 (1925)
68. HAAGEN, E.: "Viruskrankheiten des Menschen". - Verlag Steinkopfer Dresden-Leipzig (1941)
69. HAAS, R. und O.VIVELL: "Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen" Lehmann Verlag München
70. HÄMEL, J.: "Behandlung des Herpes simplex". - Münch. Med.Wschr. 1779 (1962)

71. HALONEN, P.: "Investigations on the virus of Herpes simplex". - Department of Virology, University of Helsinki (1955)
72. HASS, G.: "Hepato-adrenal necrosis with intranuclear inclusion bodies". - Am.J.Path. 11, 127 (1935)
73. HAYWARD, M.E.: "Serological studies with Herpes simplex virus" Brit.J.Exp.Path. 520 (1949)
74. HAYWARD, M.E.: "Serological diagnosis of Herpes simplex infections". - Lancet I, 856 (1950)
75. HÖRING, F.O.: "Klinische Infektionslehre". - Verlag Steinkopff Dresden-Leipzig 1941
76. HÖRING, F.O.: "Lokalrezidive bei bestehender Immunität. - Zum Pathomechanismus von Zoster, Lippenherpes u.a. Krankheiten". - Med.Kl. 58, 699 (1963)
77. HOFF, H. und O. PLÖTZL: "Über Schienen-Encephalitis" Wien. Med.Wschr. 87, 374 (1937)
78. HRUSZEK, H.: "Beitrag zum Problem der natürlichen Übertragung des Herpes-Virus von Mensch zu Mensch. Die venerische Ansteckung". - Derm.Wschr. 105, 1150 (1937)
79. HUDSON, N.P., E.A. COOK, and F.L. ADAIR: "Relation of Herpes antiviral property of human blood to sex, pregnancy, and menstruation". - J.Infect.Dis. 59, 60 (1936)
80. JACKSON, A.D.M. and J.A. DUDGEON: "Kaposi's varicelliform eruption: diagnosis and treatment". - Gt. Ormond Str.J. 2, 125 (1951)
81. JANBON, M., J. CHAPTAL et M. LABRAQUE-BORDENAVE: "Le problème de la méningite herpétique". - Presse Med. 50, 145 (1942)
82. JAWETZ, E.: "Neutralisation of Herpes simplex virus by human sera". - Fed.Proc. 11, 472 (1952)
83. JAWETZ, E., M.F. ALLENDE, and V.R. COLEMAN: "Studies on Herpes simplex virus: IV. The level of neutralizing antibodies in human sera". - J. Immunol. 68, 655 (1952)
84. JOCHHEIM, K.A. und M. KOCH: "Das Virus des Herpes simplex und das Nervensystem". - Fortsch.Neurol.Psychiatr. 24, 579 (1956)
85. KAPOSI, M.J.: "Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten". - Verlag Urban und Schwarzenberg, Wien 1887.
86. KENT, T.H. und D.P. NICHOLSON: "Herpes simplex encephalitis". - Am.J.Dis.Child. 108, 644 (1964)
87. KERENYI, N. R. FAULKNER and E. PETITE: "Herpes simplex encephalitis: fatal case". - Canad.Med.Assoc.J. 81, 1011 (1959)
88. KLEMOLA, E., L. KÄÄRIÄINEN und O. OLLILA: "Studies on viral encephalitis". - Acta Med.Scand. 177, 707 (1965)

89. KNAUER, H. und P.A. JAENSCH: "Nachweis einer einheitlichen Ätiologie bei den verschiedenen Formen der Encephalitis im Anschluß an Infektionskrankheiten im Kindesalter: - Klin. Wschr. 9, 2049 (1930)
90. KRAUS, R. und J. TAKAKI: "Der Nachweis der neurotrophen Virusarten mittels Komplementablenkung mit Koktoantigenen". - Wien. Klin.Wschr. 39, 624 (1926)
91. KRAUS, R. und J. TAKAKI: "Zur Ätiologie der postvakzinalen Encephalitis". - Med.Kl. 21, 1872 (1925)
92. KRUGMAN, S.: "Primary herpetic vulvovaginitis". - Pediatrics 9, 585 (1952)
93. LEIDER, W., R.L. MAGOFFIN, E.H. LENNETTE, and L.N.R. LEONARDS: "Herpes simplex virus encephalitis". - New Engl. J.Med. 273 (1965)
94. LEPINE, P. et N. Sautter: "Etude histiochimique des lésions dues aux ultravirus". - Ann.Inst.Past. 72, 174 (1946)
95. LEVADITI, C., P. HARVIER et S. NICOLAUS: "Etude expérimentale de l'encephalite dite 'lethargique' ". - Ann. Inst.Past. 36, 63 (1922)
96. LIPPELT, H. und J. SÖLTZ-SZÖTS: "Serologische Studien zum Herpes-simplex-Problem". - Arch.f.d.ges.Virusfshg. 2, 127 (1959)
97. LIPSCHÜTZ, B.: "Die 'Einschlußkrankheiten' der Haut: Herpes febrilis". - Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Berlin, Springer 1932
98. LIPSCHÜTZ, B.: "Untersuchungen über die Ätiologie der Krankheiten der Herpes-Gruppe (H.zoster, H.genitalis, H.febrilis)". - Arch.f.Derm.Syph. 136, 428 (1921)
99. LÖWENSTEIN, A.: "Ätiologische Untersuchungen über den fieberhaften Herpes". - Münch.Med.Wschr. 66, 769 (1919)
100. LUGER, A. und E. LAUDA: "Über oxychromatische Veränderungen am Zellkern". - Med.Kl. 22, 415 (1926)
101. LYNCH, F.W., C.A. EVANS, V.S. BOLIN, and R.J. STEVES: "Kaposi's varicelliform eruption: extensive Herpes simplex as complication of eczema". - A.M.A.Derm& Syph. 51, 129 (1945)
102. MEYER, H.M., R.T. JOHNSON, I.P. CRAWFORD, H.E. DASCOMB, and N.G. ROGERS: "Central nervous system syndromes of 'viral' etiology: a study of 713 cases". - Am.J.Med. 29, 334 (1960)
103. MITCHELL, J.E., and F.C. McCALL: "Transplacental infection by Herpes simplex virus". - (I.Exp.Med.)Am.J.Dis. Child. 106, 207 (1963)
104. MORGAN, C.S.A. ELLISON, H.M. ROSE, and D.H. MOORE: "Structure and development of viruses as observed in the electron microscope: Herpes simplex virus". - J.Exp.Med. 100 195 (1954)

105. MUNK, K. und H.KISCHER: "Fluoreszenzimmunologische Unterschiede bei Herpes simplex-Virus-Stämmen". - Arch. ges.Virusfshg. XV, 4 (1965)
106. MYERS, R.M. and M.J.CHAPMAN: "Complement-fixation in vaccinia, virus III of rabbits and Herpes". - Am.J. Hyg. 25, 16 (1937)
107. NASEMANN, T.: "Behandlung von Infektionen durch das Herpes simplex Virus". - Ther.Gegenwart 104, 294 (1965)
108. PAILLARD, E., E. WILDI et J.WIRTH: "Herpès simplex du nouveau-né (complications encéphaliques; mise en évidence expérimentale de l'agent causal)". - Dermatologica 100, 4 (1950)
109. PENTTINEN, K., L. HJELT, P. HALONEN und E. KASSILA: Mündliche Auskunft an P. Halonen, s.o.
110. PERDRAU, J.R.: "The virus of encephalitis lethargica". - Brit.J.Exp.Path. 6, 41 and 6, 123 (1925)
111. PERDRAU, J.R.: "Persistende of the virus of herpes in rabbits immunised with living virus". - J.Path.&Bact. 47, 447 (1938)
112. PILLSBURY, D.M., W.B.SHELLEY and A.M. KLIGMAN: "Dermatology". - W.B.Saunders Company, Philad. and London; 1955
113. PLECHL, S. und H.: "Therapeutische Versuche bei rezidivierendem Herpes labialis und Herpes traumaticus". - Münch.Med.Wschr. 106, 1938 (1964)
114. PUGH, R.C.B., G.H. NEWNS, and J.A. DUDGEON: "Herpatic necrosis in disseminated Herpes simplex". - Arch.Dis. Child. 29, 60 (1954)
115. PUGH, R.C.B., J.A. DUDGEON, and M. BODIAN: "Kaposi's varicelliform eruption (eczema herpeticum) with typical visceral necrosis". - J.Path.and Bact. 69, 67 (1955)
116. QUILLIGAN, J.J. and J.C. WILSON: "Fatal Herpes infection in newborn infant". - J.Lab.&Clin.Med. 38, 742 (1951)
117. ROBERT, P.: "A propos du traitement de l'herpès récidivant par la radiothérapie". - Dermatologica (Basel) 82, 108 (1940)
118. ROGERS, A.M., L.L. CORIELL, H. BLANK, and T.F.M. SCOTT: "Acute herpetic gingivostomatitis in adult". - New.Eng. J.Med. 241, 330 (1949)
119. ROSS, C.A.C., W.C. RUSSELL, and P. WILDY: "Herpes antigens from hamster kidney cells-cultures in diagnosis of primary and recurrent infections". - Arch.ges.Virusfshg. XV, 1 (1964)
120. ROSS, C.A.C. and J. STEVENSON: "Herpes simplex meningoencephalitis". - Lancet II, 682 (1961)
121. RUCHMAN, J. and K. DODD: "Recovery of Herpes simplex from the blood of a patient with herpetic rhinitis". - J.Lab.& Clin.Med. 35, 434 (1950)

122. RUCHMAN, J. and K. DODD: "Kaposi's varicelliform eruption: Primary infection with Herpes simplex virus". - *Pediatrics* 1, 364 (1948)
123. RUCHMAN, J., A.L. WELSH, and K. DODD: "Kaposi's varicelliform eruption".- *A.M.A. Dermat.&Syph.* 56, 846 (1947)
124. SADDINGTON, R.S.: "Cultivation of Herpes virus, and use of mouse in its titration". - *Proc.Soc.Exp.Biol. &Med.* 29, 1012 (1932)
125. SCHIRREN, C.G.: "Über die Bedeutung der Weichstrahlung für die dermatologische Röntgentherapie". - *Arch. Derm.Syph.* 199, 228 (1955)
126. SCHMIDT, J.R., E.H. LENNETTE, and C.W. SHON: "A complement-fixing antigen for Herpes simplex derived from chick embryo tissual cultures". - *Am.J.Hyg.* 72, 59 (1960)
127. SCHMIDT, J.R. and A.F. RASMUSSEN: "Activation of latent Herpes simplex - encephalitis by chemical means". - *J.Infect.Dis.* 106, 154 (1960)
128. SCHNEWEIS, K.E.: "Serologische Untersuchungen zur Typpendifferenzierung des Herpesvirus hominis". - *Zschr. f. Immunfshg.* 124, 24 (1962)
129. SCHNEWEIS, K.E.: "Zum antigenen Aufbau des Herpes simplex Virus". - *Zschr. f.Immun.fshg.* 124, 173 (1962)
130. SCHNEWEIS, K.E.: "Der cytopathische Effekt des Herpes simplex Virus". - *Zbl.f.Bact.u.Parasitenk.u.Infekt.krkhtn.* 186, 467 (1962)
131. SCHULTZ, E.W. and J.HOYT: "Studies on the antigenic properties of the ultraviruses: IV.Antigenic properties of Herpes virus" *J.Immunol.* 15, 411 (1929)
132. SCOTT, T.F.McN.: "Herpetic stomatitis in infants and children" *Proc.R.Soc.Med.* 37, 310 (1944)
133. SCOTT, T.F.M.: "Infection with the virus of Herpes simplex". - *New Engl.J.Med.* 250, 183 (1954)
134. SCOTT, T.F.M., L.L. CORIELL, H. BLANK, and C.F. BURGOON: "Some comments on herpetic infection in children with special emphasis on unusual clinical manifestations". - *J. Pediat.* 41, 835 (1952)
135. SCOTT, T.F.M., A.J. STEIGMAN and J.H. CONVEY: "Acute infectious gingivostomatitis". - *J.A.M.A.* 117, 999 (1941)
136. SEIDENBERG, S.: "Zur Ätiologie der Pustolosis varicelliformis acuta". - *Schweiz.Ztschr.allg.Path.* 4, 398 (1941)
137. SLAVIN, N.B. and E. GAVETT: "Primary herpetic vulvovaginitis". - *Proc.Soc.Exp.Biol.* 62, 343 (1946)

138. SMITH, M.G., E.M. LENNETTE, and H.R. REAMES: "Isolation of the virus of Herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis". - *Am.J.Path.* 17, 55 (1941)
139. SOSA-MARTINEZ, J. and E.H. LEMETTE: "Studies on the complementfixation test for Herpes simplex". - *J.Bact.* 70, 207 (1955)
140. SÖLTZ-SZÖTS, J.: "Zur Serologie des Herpes simplex". - *Arch.klin.exp.Derm.* 209, 121 (1959)
141. SÖLTZ-SZÖTS, J.: "Neue Methode einer spezifischen Vaccination bei rezidivierendem Herpes simplex". - *Hautarzt* 11, 465 (1960)
142. TAKAKI, J., A. BONIS und O. KOREF: "Die Komplementablenkung mittels Koktoantigenen als Methode zur Identifizierung und Differenzierung des filtrierbaren Virus (Encephalitis, Herpes)". - *Z.Immunitätsfshg.* 47, 431 (1926)
143. TANG, F. and M.R. CASTANEDA: "Complement-fixation reaction with rabies and Herpes virus". - *J. Immunol.* 16, 151 (1929)
144. TODD, R.M. and N.V. O'DONOHUE: "Acute acquired haemolytic anaemia associated with Herpes simplex infection". - *Arch.Dis.Child.* 33, 524 (1958)
145. TUCKER, E.S. and G.F. SCOFIELD: "Herpato-adrenal necrosis". - *Arch.Path.* 71, 538 (1961)
146. VAN GLAHN, W.C. and A.M. PAPPENHEIMER: "Intranuclear inclusions in visceral disease". - *Am.J.Path.* 1, 445 (1925)
147. VIVELL, O., H. HITZIG und J. CREMER: "Zur Klinik, Diagnose und Epidemiologie der Herpes simplex Infektionen". - *Helv.Paediat.Acta* 12, 127 (1957)
148. VIDAL, J.B.: *Ann.Dermat. et Syph.* 4, 350 (1873)
149. WALLGREN, A.: "Zur Ätiologie der Encephalomeningitis bei Kindern, besonders des Syndroms der akuten abakteriellen (aseptischen) Meningitis". - *Acta paediatr.* 40, 541 (1951)
150. WEISSE, K. and W. KRUCKE: "Inclusion-body encephalitis". - *Dtsch.Med.Wschr.* 84, 777 (1959)
151. WENNER, H.A.: "Complication of infantile eczema caused by virus of Herpes simplex". - *Am.J.Dis. Child.* 67, 503 (1944)
152. WEYER, E.R.: "Herpes antiviral substances - distribution in various age groups". - *Proc.Soc.Exp.Biol.* 30, 309 (1932)
153. WHITE, J.G.: "Fulminating infection with Herpes simplex virus in premature and newborn infants". - *New Engl.J.Med.* 269, 455 (1963)

154. WHITMAN, L., M.J. WALL, and J.W. WARREN: "Herpes simplex encephalitis: a report of two fatal cases". - J.A.M.A. 131, 1408 (1946)
155. WILLIAMS, A. and J. JACK: "Hepatic necrosis in neonatal Herpes simplex infection". - Med.J.Austr. 1, 392 (1955)
156. WITZLEBEN, C.L. and S.G. DRISCOLL: "Possible trans-pacental transmission of Herpes simplex infection". - Pediatrics 36, 192 (1965)
157. WRIGHT, H.T. and A. MILLER: "Fatal infection in a newborn infant due to Herpes simplex viurs". - J.pediat. 67, 130 (1965)
158. YOUNG, G.F., D.L. KNOX, and P.R. DODGE: "Necrotizing encephalitis and chorioretinitis in a young infant. - Report of a case with rising Herpes simplex - antibody - titers". - Arch.of Neurol. 13, 1 (1965)
159. ZARAFONETIS, C.J.D., J.E. SMADEL, J.W. ADAMS, and W. HAYMARKER: "Fatal Herpes simplex encephalitis in man". - Amer.J.Path. 20, 429 (1944)
160. ZINSSER, H. and F. TANG: "Further experiments on the agent of Herpes". - J.Immunol. 17, 343 (1929)
161. ZUELZER, W. and C.S. STULBERG: "Herpes simplex virus as the cause of fulminating visceral disease and hepatitis in infancy ". - Amer. J.Dis.Child. 83, 421 (1952)
162. ZURUKZOGU, St. und H. HRUSZEK: "Beitrag zum Problem des Herpes-virus während der eruptionsfreien Periode". - Zbl.Bakt. 130, 320 (1933)

Abschließend möchte ich Frau Priv.Do. Dr. med.
Meta Alexander für die Überlassung des Themas
und ihre freundliche und vielseitige Beratung
bei der Anfertigung dieser Dissertation meinen
Dank aussprechen.

Desgleichen danke ich Frau Dr. Eggert vom Medi-
zinal-Untersuchungsamt in Berlin-Charlottenburg,
deren Ratschläge und Auskünfte mir eine große
Hilfe waren.

Lebenslauf

Am 19.8.1943 wurde ich als einziges Kind des Bankkaufmanns Herbert Krock und seiner Ehefrau Ilse Krock, geb. Gockel in Zehdenick/ Kreis Templin geboren.

Nach Besuch der Grundschule und Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges in Berlin legte ich am 20.2.62 an der St.Ursula-Schule in Berlin-Zehlendorf das Abitur ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Freien Universität Berlin mit dem Studium der Medizin. Nach dem Physikum ging ich für zwei Semester im Austausch nach Freiburg. Nach zwei weiteren Semestern in Berlin kehrte ich zum Wintersemester 1966/67 an die Universität Freiburg zurück, wo ich am 8.11.1967 das Staatsexamen bestand.

